

Materiali supplementari

Linea guida per il
trattamento della dipendenza
da tabacco e da nicotina

INDICE

INDICE.....	3
SCOPE.....	7
INTERVENTI COMPORTAMENTALI	8
INTERVENTO BREVE.....	8
Protocollo della revisione	8
Processo di selezione degli studi	12
Sintesi delle caratteristiche generali degli studi.....	16
Evidence to Decision Framework (intervento breve vs nessun intervento o usual care).....	19
Tabella GRADE delle evidenze	32
Report di valutazione economica.....	35
Policy per la gestione del conflitto di interesse	41
Consultazione pubblica.....	42
COUNSELLING (individuale o di gruppo).....	43
Protocollo della revisione	43
Processo di selezione degli studi	51
Sintesi delle caratteristiche generali degli studi.....	55
Evidence to Decision Framework (counselling individuale o di gruppo vs informazioni di tipo medico)	60
Tabella GRADE delle evidenze	74
Report di valutazione economica.....	77
Policy per la gestione del conflitto di interesse	82
Consultazione pubblica.....	83
COUNSELLING (Modalità e sessioni).....	84
Protocollo della revisione	84
Processo di selezione degli studi	86
Sintesi delle caratteristiche generali degli studi.....	90
Evidence to Decision Framework (counselling da svolgere in presenza, quit-line, telefono, videochiamata vs altre modalità).....	93
Tabella GRADE delle evidenze	104
Evidence to Decision Framework (bassa intensità di counselling vs alta intensità).....	108
Tabella GRADE delle evidenze	124
Report di valutazione economica.....	135
Policy per la gestione del conflitto di interesse	140
Consultazione pubblica.....	141
INTERVENTI DIGITALI.....	143
Protocollo della revisione	143
Sintesi delle caratteristiche generali degli studi.....	153

Evidence to Decision Framework (Applicazioni per dispositivi mobili vs interventi di supporto meno intensivi).....	163
Tabella GRADE delle evidenze	175
Evidence to Decision Framework (Intervento digitale via internet rispetto a un intervento di supporto non-attivo).....	179
Tabella GRADE delle evidenze	190
Evidence to Decision Framework (intervento digitale via internet personalizzato e/o interattivo vs intervento via internet non personalizzato né interattivo)	194
Tabella GRADE delle evidenze	206
Evidence to Decision Framework (intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) vs intervento di supporto minimo)	210
Tabella GRADE delle evidenze	220
Evidence to Decision Framework (intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) vs altri interventi)	223
Tabella GRADE delle evidenze	231
Report di valutazione economica.....	232
Policy per la gestione del conflitto di interesse	242
Consultazione pubblica.....	243
INTERVENTI FARMACOLOGICI	245
MONOTERAPIA.....	245
Protocollo della revisione	245
Processo di selezione degli studi	248
Qualità metodologica delle revisioni incluse (AMSTAR 2)	250
Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi.....	251
Evidence to Decision Framework (NRT vs placebo o nessun trattamento)	253
Tabella GRADE delle evidenze	270
Evidence to Decision Framework (vareniclina vs placebo o nessun trattamento)	280
Tabella GRADE delle evidenze	296
Evidence to Decision Framework (bupropione vs placebo o nessun trattamento)	301
Tabella GRADE delle evidenze	326
Evidence to Decision Framework (citisina vs placebo o nessun trattamento).....	336
Tabella GRADE delle evidenze	347
Evidence to Decision Framework (nortriptilina vs placebo o nessun trattamento)	348
Tabella GRADE delle evidenze	360
Evidence to Decision Framework (bupropione vs vareniclina).....	366
Tabella GRADE delle evidenze	379
Evidence to Decision Framework (vareniclina vs NRT)	382
Tabella GRADE delle evidenze	393
Evidence to Decision Framework (bupropione vs nortriptilina).....	395
Tabella GRADE delle evidenze	406

Evidence to Decision Framework (citisina vs NRT)	408
Tabella GRADE delle evidenze	420
Evidence to Decision Framework (bupropione vs NRT)	421
Tabella GRADE delle evidenze	435
Evidence to Decision Framework (NRT vs placebo o nessun trattamento- Consumatori di tabacco non da fumo)	439
Tabella GRADE delle evidenze	451
Evidence to Decision Framework (bupropione vs placebo o nessun trattamento- Consumatori di tabacco non da fumo)	452
Tabella GRADE delle evidenze	463
Evidence to Decision Framework (vareniclina rispetto a placebo o nessun trattamento- Consumatori di tabacco non da fumo)	464
Tabella GRADE delle evidenze	475
Report di valutazione economica	476
Policy per la gestione del conflitto di interesse	491
Consultazione pubblica	493
MONOTERAPIA VS FARMACOTERAPIA COMBINATA	497
Protocollo della revisione	497
Processo di selezione degli studi	499
Qualità metodologica delle RS incluse (AMSTAR checklist)	500
Sintesi delle caratteristiche delle revisioni incluse	501
Evidence to Decision Framework (vareniclina+NRT vs NRT)	502
Tabella GRADE delle evidenze	514
Evidence to Decision Framework (bupropione+vareniclina vs vareniclina)	515
Tabella GRADE delle evidenze	528
Evidence to Decision Framework (bupropione+NRT vs NRT)	530
Tabella GRADE delle evidenze	544
Report di valutazione economica	548
Policy per la gestione del conflitto di interesse	560
Consultazione pubblica	561
SIGARETTA ELETTRONICA	563
Protocollo della revisione	563
Processo di selezione degli studi	566
Qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)	569
Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina rispetto a terapia sostitutiva con nicotina (NRT)	571
Tabella GRADE delle evidenze	583
Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica senza nicotina vs NRT)	585
Tabella GRADE delle evidenze	595
Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina vs vareniclina)	596

Tabella GRADE delle evidenze	607
Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina vs sigaretta elettronica senza nicotina).	608
Tabella GRADE delle evidenze	620
Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina vs solo supporto comportamentale/nessun supporto)	622
Tabella GRADE delle evidenze	633
Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica senza nicotina vs solo supporto comportamentale/nessun supporto)	636
Tabella GRADE delle evidenze	646
Report di valutazione economica	647
Policy per la gestione del conflitto di interesse	655
Consultazione pubblica.....	656
INTERVENTI FARMACOLOGICI CON SUPPORTO COMPORTAMENTALE	658
FARMACOTERAPIA CON COUNSELLING.....	658
Protocollo della revisione	658
Processo di selezione degli studi	661
Sintesi delle caratteristiche generali degli studi.....	662
Evidence to Decision Framework (farmacoterapia +counselling vs counselling individuale o di gruppo).....	665
Tabella GRADE delle evidenze	683
Evidence to Decision Framework (farmacoterapia + counselling vs solo trattamento farmacologico)	694
Tabella GRADE delle evidenze	707
Report di valutazione economica.....	714
Policy per la gestione del conflitto di interesse	719
Consultazione pubblica.....	720
FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO.....	722
Protocollo della revisione	722
Processo di selezione degli studi	724
Policy per la gestione del conflitto di interesse	726
Consultazione pubblica.....	727
REVISIONE ESTERNA INDIPENDENTE	728

SCOPE

I metodi utilizzati per la definizione dello Scope sono disponibili nel testo della linea guida.

Di seguito viene riportato l'esito della consultazione pubblica.

La consultazione pubblica sul Draft Scope ha avuto la durata di 5 settimane, dal 30 marzo al 9 maggio 2021, ed è stata effettuata tramite un questionario inclusivo di 4 domande (disponibile attraverso un modulo online predisposto per la raccolta di contributi e commenti).

Hanno partecipato alla consultazione pubblica online n. 5 stakeholder su 17 abilitati, tutti appartenenti alla categoria "Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche)". Gli stakeholder hanno risposto a tutte le domande del modulo online, dando i propri commenti e suggerimenti. Il Comitato tecnico-scientifico e i chair del Panel di esperti della linea guida hanno valutato tutti i commenti e le osservazioni ricevute, predisponendo le risposte ai singoli commenti; queste sono state poi presentate al Panel di esperti che le ha discusse e approvate durante il panel meeting.

Preso atto dei commenti degli stakeholder, e forniti i necessari chiarimenti, il Panel ha modificato alcune parti del Draft Scope. Nello specifico, sono stati inseriti i riferimenti bibliografici relativi alla dipendenza gestuale e comportamentale e agli effetti sulla salute nel caso di utilizzo dei prodotti del tabacco riscaldato e della sigaretta elettronica, i dati relativi all'utilizzo tra i giovani di tali prodotti. Sono state inoltre corrette e inserite, per quanto riguarda i destinatari, le professioni sanitarie del Ministero della Salute e i Medici del lavoro, nonché tra le criticità la carenza di corsi regolari sul tabagismo nei corsi di laurea delle professioni sanitarie.

Si può visionare il report della consultazione pubblica accedendo al seguente link:

<https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

INTERVENTI COMPORAMENTALI

INTERVENTO BREVE

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia dell'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto nessun intervento (o usual care)?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Partecipanti: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o allo stato di salute

Interventi: Intervento breve da parte del medico.

L'intervento breve ha una durata da 5 a 10 minuti e può includere uno o più tra i seguenti aspetti:

- un semplice suggerimento a smettere di fumare;
- una valutazione dell'impegno da parte del paziente di smettere di fumare;
- l'offerta di una farmacoterapia o supporto comportamentale;
- fornire materiale informativo sulla cessazione da fumo e dare indicazioni sui centri antifumo;
- interventi una tantum, senza follow-up o consulenze supplementari.

Confronti: Nessun intervento o trattamento standard

Esiti: Numero di persone astinenti dal fumo di tabacco (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone che abbandonano il trattamento (qualsiasi follow up), eventi avversi

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie).

Strategia di ricerca per l'identificazione di revisioni sistematiche e RCT

Database: CENTRAL

Data della ricerca: 14/12/2020

- #1 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #3 (smoking* or smoker* or tabacco* or nicotin* or cigar* or cigs) near/2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*):ti,ab
- #4 (antismok* or (anti next smok*)):ti,ab
- #5 #1 or #2 OR #3
- #6 MeSH descriptor: [General Practice] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [General Practitioners] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Physicians, Primary Care] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Physicians, Family] explode all trees
- #10 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) near (counselling or counseling or advice or intervention*) near (smoking* or smoker* or tabacco* or nicotin* or cigar* or cigs)):ti,ab
- #11 ((brief or minimal or early) near/2 (intervention* or interview* or advice)):ti,ab
- #12 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tabacco* or nicotin* or cigar* or cigs) near (consulting or counselling or counseling or advice):ti,ab
- #13 (5A or 5As):ti,ab
- #14 {OR #6-#13}

Database: Ovid MEDLINE(R)

Data della ricerca: 1946-dicembre 2020

1 smoking cessation/ or "tobacco use cessation"/

2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*))ti,ab.
3 (antismok* or anti-smok*).tw.
4 1 or 2 or 3
5 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) adj5 (counselling or counseling or advice or intervention* or program*) adj5 (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs or antismok* or anti-smok*))ti,ab.
6 ((brief or minimal or early) adj2 (intervention* or advice)).tw.
7 advice.ti.
8 (5A or 5As).tw.
9 ((Ask or Advise or Assess or Arrange) adj6 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar*)).tw.
10 physicians, family/ or physicians, primary care/
11 General Practitioners/
12 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13 4 and 12
14 randomized controlled trial.pt.
15 controlled clinical trial.pt.
16 random*.ab.
17 placebo.ab.
18 clinical trials as topic.sh.
19 random allocation.sh.
20 trial.ti.
21 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22 exp animals/ not humans.sh.
23 21 not 22
24 13 and 23

Database: Embase

Data della ricerca: 1974-dicembre 2020

1 smoking cessation/
2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*))ti,ab.
3 (antismok* or anti-smok*).tw.
4 1 or 2 or 3
5 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) adj5 (counselling or counseling or advice or intervention* or program*) adj5 (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs or antismok* or anti-smok*))ti,ab.
6 ((brief or minimal or early) adj2 (intervention* or advice)).tw.
7 advice.ti.
8 (5A or 5As).tw.
9 ((Ask or Advise or Assess or Arrange) adj6 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar*)).tw.
10 general practitioner/
11 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
12 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
13 11 or 12
14 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
15 4 and 13 and 14

Strategia di ricerca per l'identificazione di RCT aggiornamento maggio 2022

Database: CENTRAL issue 5, 2022

#1 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees

- #3 (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) near/2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*):ti,ab
- #4 (antismok* or (anti next smok*)):ti,ab
- #5 #1 or #2 OR #3
- #6 MeSH descriptor: [General Practice] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [General Practitioners] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Physicians, Primary Care] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Physicians, Family] explode all trees
- #10 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) near (counselling or counseling or advice or intervention*) near (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs)):ti,ab
- #11 ((brief or minimal or early) near/2 (intervention* or interview* or advice)):ti,ab
- #12 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) near (consulting or counselling or counseling or advice):ti,ab
- #13 (5A or 5As):ti,ab
- #14 {OR #6-#13}
- #15 #5 and #14 with Publication Year from 2020 to present, in Trials

Database: Ovid MEDLINE

Data della ricerca: gennaio 2020-maggio 2022

- 1 smoking cessation/ or "tobacco use cessation"/
- 2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*)):ti,ab.
- 3 (antismok* or anti-smok*).tw.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) adj5 (counselling or counseling or advice or intervention* or program*) adj5 (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs or antismok* or anti-smok*)):ti,ab.
- 6 ((brief or minimal or early) adj2 (intervention* or advice)).tw.
- 7 advice.ti.
- 8 (5A or 5As).tw.
- 9 physicians, family/ or physicians, primary care/
- 10 General Practitioners/
- 11 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12 4 and 11
- 13 randomized controlled trial.pt.
- 14 controlled clinical trial.pt.
- 15 random*.ab.
- 16 placebo.ab.
- 17 clinical trials as topic.sh.
- 18 random allocation.sh.
- 19 trial.ti.
- 20 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
- 21 exp animals/ not humans.sh.
- 22 20 not 21
- 23 12 and 22
- 24 limit 23 to yr="2020 -Current"

Database: Ovid Embase

Data della ricerca: gennaio 2020-maggio 2022

- 1 smoking cessation/
- 2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*)):ti,ab.
- 3 (antismok* or anti-smok*).tw.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) adj5 (counselling or counseling or advice or intervention* or program*) adj5 (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs or antismok* or anti-smok*)):ti,ab.
- 6 ((brief or minimal or early) adj2 (intervention* or advice)).tw.
- 7 advice.ti.

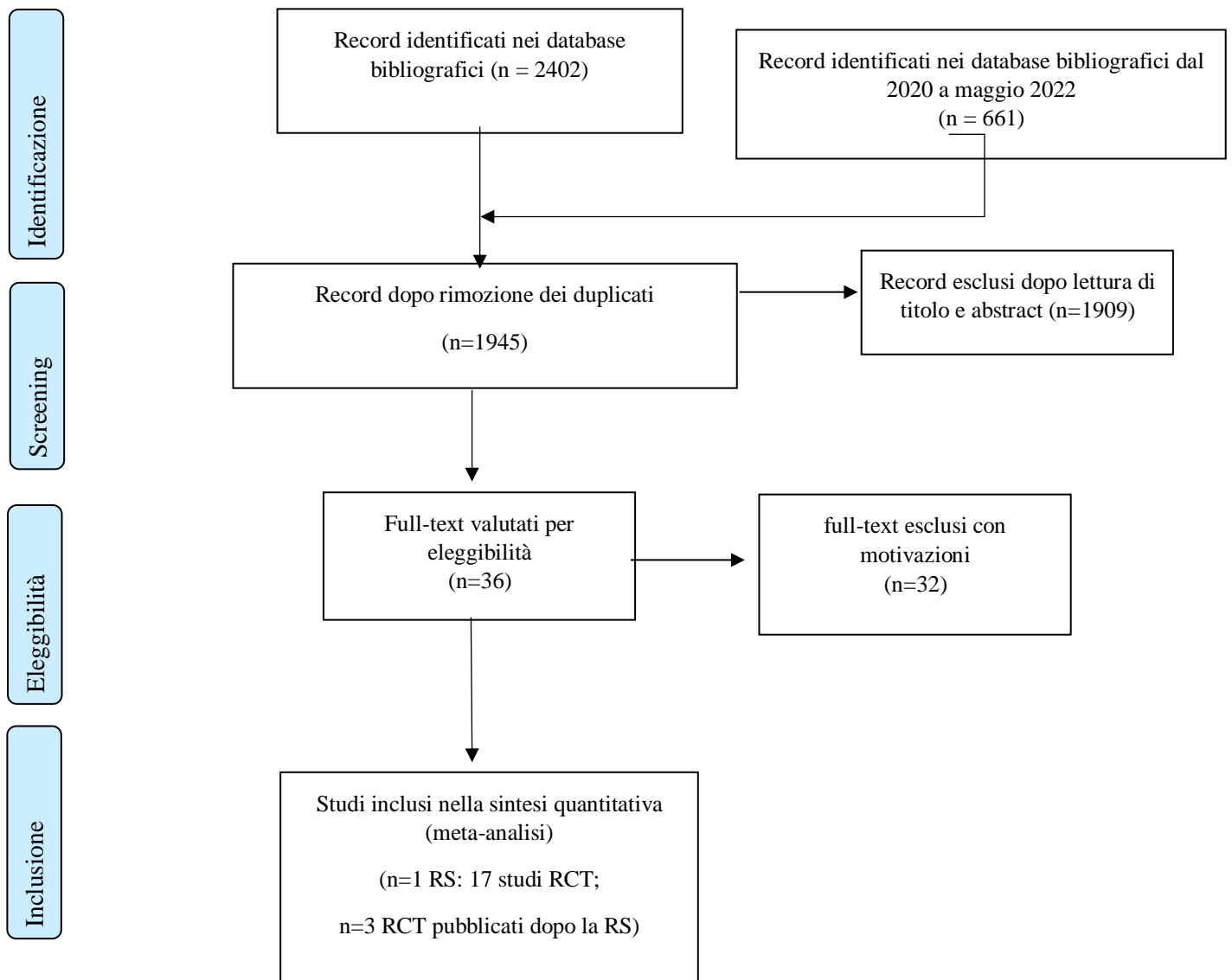
8 (5A or 5As).tw.
 9 ((Ask or Advise or Assess or Arrange) adj6 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar*)).tw.
 10 general practitioner/
 11 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
 12 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
 13 11 or 12
 14 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
 15 4 and 13 and 14
 16 limit 15 to yr="2020 -Current"

Database: APA PsycInfo

Data della ricerca: gennaio 2020-aprile 2022

1 exp Smoking Cessation/
 2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*)).ti,ab.
 3 (antismok* or anti-smok*).tw.
 4 1 or 2 or 3
 5 ((general pract* or family pract* or GP or GPs or physician*) adj5 (counselling or counseling or advice or intervention* or program*) adj5 (smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs or antismok* or anti-smok*)).ti,ab.
 6 ((brief or minimal or early) adj2 (intervention* or advice)).tw.
 7 advice.ti.
 8 (5A or 5As).tw.
 9 ((Ask or Advise or Assess or Arrange) adj6 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar*)).tw.
 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 11 4 and 10
 12 exp Clinical Trials/
 13 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
 14 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
 15 12 or 13 or 14
 16 11 and 15
 17 limit 16 to yr="2020 -Current"

Processo di selezione degli studi



Studi esclusi e motivo di esclusione

Riferimento bibliografico	Motivo di esclusione
Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H, et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. BMC infectious diseases. 2016;16:369.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Campbell IA, Chaudhary RD, Holdsworth GM, Lyne OD. Brief advice to tuberculosis patients in Nepal to stop smoking: a pilot study by the Britain Nepal Medical Trust. International journal of tuberculosis and lung disease. 2014;18(12):1438-42.	Tipo di disegno di studio: no RCT.
Cheung YTD, Jiang N, Jiang CQ, Zhuang RS, Gao WH, Zhou J, et al. Physicians' very brief (30-sec) intervention for smoking cessation on 13 671 smokers in China: a pragmatic randomized controlled trial. Addiction (Abingdon, England). 2021;116(5):1172-85.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Cook JW, Baker TB, Fiore MC, Collins LM, Piper ME, Schlam TR, et al. Evaluating four motivation-phase intervention components for use with primary care patients unwilling to quit smoking: a randomized factorial experiment. Addiction (Abingdon, England). 2021;116(11):3167-79.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
De Silva W, Awang R, Samsudeen S, Hanna F. A Randomised Single-Blinded Controlled Trial on the Effectiveness of Brief Advice on Smoking Cessation among Tertiary Students in Malaysia. Journal of health & medical informatics. 2016;7(1).	Dati non utilizzabili
Forray, A., B. Merry, J. P. Ruger, e K. A. Yonkers. Perinatal substance use: a prospective evaluation of abstinence and relapse. Drug and alcohol dependence 146 (2015): e281-. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.09.230 .	Abstract senza dati utilizzabili
Gorzowski, J. A., K. R. Kaseeska, M. Wright, D. L. Harris, L. Shone, R. M. Whitmore, e J. D. Klein. Implementation and impact of the 5as tobacco counseling intervention with adolescents in pediatric practice. Journal of adolescent health. Conference: 2016 annual meeting of the society for adolescent health and medicine, SAHM 2016. Washington, DC united states. Conference start: 20160309. Conference end: 20160312. Conference publication: (var.pagings) 58, n. 2 SUPPL. 1 (2016): S49.	Abstract senza dati utilizzabili
Graham, A. L., M. V. Burke, M. A. Jacobs, S. Cha, I. T. Croghan, D. R. Schroeder, J. P. Moriarty, et al. An integrated digital/clinical approach to smoking cessation in lung cancer screening: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 18, n. 1 (2017): 568	Nessun dato pubblicato
Kalkhoran S, Appelle NA, Napoles AM, Munoz RF, Lum PJ, Alvarado N, Gregorich SE, Satterfield JM. Beyond the Ask and Advise: implementation of a Computer Tablet Intervention to Enhance Provider Adherence to the 5As for Smoking Cessation. Journal of substance abuse treatment 60 (2016): 91-100. https://doi.org/10.1016/j.jsat.2015.05.009 .	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Katz DA, Holman JE, Nugent AS, Baker LJ, Johnson SR, Hillis SL, Tinkelman DG, Titler MG, Vander Weg MW. The emergency department action in smoking cessation (EDASC) trial: impact on cessation outcomes. Nicotine & tobacco research 15, n. 6 (2013): 1032-1043. https://doi.org/10.1093/ntr/nts219 .	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione
Katz, David A., John E. Holman, Skyler R. Johnson, Stephen L. Hillis, Susan L. Adams, Steven S. Fu, Kathleen M. Grant, et al. Implementing Best Evidence in Smoking Cessation Treatment for Hospitalized Veterans: Results from the VA-BEST Trial. Joint Commission journal on quality and patient safety 40, n. 11 (2014): 493-1.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Khan, S., A. Butt, E. Brennan, A. Mohammad, e K. O. Rourke. Impact of Smoking Cessation Advise in Patients with Rheumatoid Arthritis to Help Quit Smoking. Arthritis and Rheumatology 69, n. Supplement 10 (2017). http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=618910773 .	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Khanna, Priya, Andrew V. Clifton, David Banks, e Graeme E. Tosh. Smoking cessation advice for people with serious mental illness. The	RS che non include studi

Cochrane database of systematic reviews 1 (2016): CD009704. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009704.pub2 .	
Kim, B. S., Y. H. Lim, J. H. Shin, S. H. Kim, S. Roh, Y. W. Choi, J. Shin, J. K. Park, e K. S. Kim. The Impact of Aversive Advice During Percutaneous Coronary Intervention on Smoking Cessation in Patients With Acute Coronary Syndrome. <i>Global heart</i> 14, n. 3 (2019): 253-257. https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.04.001 .	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione.
Lepore, S. J., B. N. Collins, D. L. Coffman, J. P. Winickoff, U. S. Nair, B. Moughan, T. Bryant-Stephens, D. Taylor, D. Fleece, e M. Godfrey. Kids Safe and Smokefree (KiSS) Multilevel Intervention to Reduce Child Tobacco Smoke Exposure: long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. <i>International journal of environmental research and public health</i> 15, n. 6 (2018). https://doi.org/10.3390/ijerph15061239 .	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione.
Lepore, S. J., B. N. Collins, e D. W. Sosnowski. Self-efficacy as a pathway to long-term smoking cessation among low-income parents in the multilevel Kids Safe and Smokefree intervention. <i>Drug and alcohol dependence</i> 204 (2019): 107496. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.05.027 .	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Li, W. H. C., K. Y. Ho, M. P. Wang, D. Y. T. Cheung, K. K. W. Lam, W. Xia, K. Y. Cheung, C. K. H. Wong, S. S. C. Chan, e T. H. Lam. Effectiveness of a Brief Self-determination Theory-Based Smoking Cessation Intervention for Smokers at Emergency Departments in Hong Kong: a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA internal medicine</i> 180, n. 2 (2020): 206-214. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5176 .	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Luo, J. G., L. Han, L. W. Chen, Y. Gao, X. J. Ding, Y. Li, Y. Ja, M. Yang, e C. S. Ma. Effect of Intensive Personalized “5As+5Rs” Intervention on Smoking Cessation in Hospitalized Acute Coronary Syndrome Patients Not Ready to Quit Immediately: a Randomized Controlled Trial. <i>Nicotine & tobacco research</i> 20, n. 5 (2018): 596-605. https://doi.org/10.1093/ntr/ntx126 .	Tipo di intervento e di confronto non compresi nei criteri di inclusione
Mansour MBL, Crone MR, van Weert HC, Chavannes NH, van Asselt KM. Stop smoking advice by practice assistants after routine cervical screening in general practice: A qualitative exploration of potential barriers and enablers. <i>The European journal of general practice</i> . 2022;28(1):56-65.	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
Martinez, C., A. Feliu, Y. Castellano, M. Fu, P. Fernandez, S. Cabrera, M. Puig-Llobet, J. Galimany, J. Guldish, e E. Fernandez. Factors associated with receipt of the 5 As Model of Brief Intervention for Smoking Cessation among hospitalized patients. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> , 2020. https://doi.org/10.1111/add.15076.64 .	Tipo di intervento e di confronto non compresi nei criteri di inclusione
Mitchell, Alex J., Davy Vancampfort, Marc De Hert, e Brendon Stubbs. «Do people with mental illness receive adequate smoking cessation advice? A systematic review and meta-analysis». <i>General hospital psychiatry</i> 37, n. 1 (2015): 14–23. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2014.11.006	RS: tipo di intervento, confronto ed obiettivo non compresi nei criteri di inclusione.
Onda M, Horiguchi M, Domichi M, Sakane N. A Pragmatic Pilot Cluster-Randomized Study of Tobacco Screening and Smoking Cessation Program for Community Pharmacies in Japan: FINE Program. <i>Journal of smoking cessation</i> . 2021;2021:9983515.	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione
Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Alonso-Hernández Á, Fernández-Rivera C, Cao-López M, et al. A randomized clinical trial to determine the effectiveness of CO-oximetry and anti-smoking brief advice in a cohort of kidney transplant patients who smoke: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2016;17:174.	Tipo di intervento e di confronto non compresi nei criteri di inclusione
Pool ER, Dogar O, Lindsay RP, Weatherburn P, Siddiqi K. Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016;2016(6):CD011120.	Tipo di intervento e di confronto non compresi nei criteri di inclusione
Ralston S, Grohman C, Word D, Williams J. A randomized trial of a brief intervention to promote smoking cessation for parents during child hospitalization. <i>Pediatric pulmonology</i> . 2013;48(6):608-13.	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione
Seijo-Bestilleiro R, Seoane-Pillado T, Pertega-Diaz S, Gonzalez-Martin C, Valdes-Canedo F, Balboa-Barreiro V, et al. Randomized clinical trial to determine the effectiveness of CO-oximetry and anti-smoking brief advice	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione

in a cohort of kidney transplant patients who smoke. International journal of medical sciences. 2020;17(17):2673-84.	
Smaily H, Khalaf M, Melkane AE, Helou D, Richa T, Khoury C, et al. Smoking cessation intervention for patients with head and neck cancer: A prospective randomized controlled trial. American journal of otolaryngology. 2021;42(1):102832.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Tucker JS, Shadel WG, Galvan FH, Naranjo D, Lopez C, Setodji C. Pilot Evaluation of a Brief Intervention to Improve Nicotine Patch Adherence Among Smokers Living With HIV/AIDS. Psychology of addictive behaviors (no pagination), 2016. 2016;Date of Publication: October 13.	Tipo di intervento e di confronto non compresi nei criteri di inclusione
Thanigaimani S, Drovandi A, Golledge J. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of smoking cessation interventions in people with peripheral artery disease. Journal of vascular surgery. 2022;75(2):721-9.e7.	RS: obiettivo e tipo di confronto non compresi nei criteri di inclusione.
Utap MS, Tan C, Su AT. Effectiveness of a brief intervention for smoking cessation using the 5A model with self-help materials and using self-help materials alone: A randomised controlled trial. Malaysian family physician : the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia. 2019;14(2):2-9.	Tipi di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Zhang L, Huang XL, Luo TY, Jiang L, Jiang MX, Chen HY. Impact of tobacco cessation education on behaviors of nursing undergraduates in helping smokers to quit smoking. Tobacco Induced Diseases. 2021;19(July):139024.	Tipo di disegno di studio: no RCT.
Zhao SZ, Wu YS, Chau SL, Fong DYT, Lam TH, Wang MP. Mobile chat-based support plus nicotine replacement therapy sampling to promote smoking cessation for community smokers: a randomized controlled trial. Tobacco induced diseases. 2021;19(April).	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione

Sintesi delle caratteristiche generali degli studi

REVISIONI SISTEMATICHE					
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	N° studi inclusi nella RS (N partecipanti)	Interventi considerati
Stead 2013 RS Cochrane	MEDLINE, EMBASE e PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): ricerca manuale di riviste specializzate, atti di conferenze e precedenti studi e overview sulla cessazione del fumo. Data della ricerca: febbraio 2013	Fumatori di sigaretta tradizionale	Astinenza/Cessazione diversi follow up da 6 mesi in su (valutato con criteri biochimici quando disponibili)	42 RCT (31.000) (dal 1972- 2012)	1. consiglio (brev/minimo o intensivo) vs nessun intervento o un controllo medico abituale (26 RCT con 22.000 partecipanti) 2. Intervento con minimal advice vs intervento senza alcun consiglio: 17 studi [incluso nella meta-analisi] 3. intervento intensivo vs nessun intervento: 11 studi 4. intervento intensivo vs minimal advice: 14 studi Setting: Assistenza primaria

Bibliografia

Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.

Studi randomizzati controllati					
Studio, Paese	Setting	Partecipanti	età media (SD)/range/mediana [IQR] e Genere	Intervento/Controllo (n°randomizzati)	Caratteristiche dell'intervento
Castello 2022 Italia		Persone di età pari o superiore a 18 anni ricoverate presso il DE da aprile 2017 a maggio 2018, autodichiaratesi "fumatori correnti"	totale: 43,7 (14,8) anni intervento: 44,7 (14,8) anni controllo: 42,5 (14,8) anni Maschi (%)=61,5	Intervento: consulenza breve (n=262) Controllo: usual care (n=218)	Intervento: breve consulenza basata sul modello delle 5A, nella fase 4 (Assistenza), i pazienti motivati a smettere di fumare prendono contatti dal Centro per il Trattamento del Tabagismo al fine di pianificare una terapia intensiva. Erogato da infermiere che sono state addestrate. Follow up: 6 e 12 mesi Setting: Dipartimento di emergenza (DE)

<p>Virtanen 2015 Svezia</p>		<p>Pazienti che si sono rivolti alle cliniche durante il periodo di studio, che erano eleggibili se avevano un'età compresa tra i 18 e i 75 anni, avevano fatto uso di tabacco quotidianamente da almeno un anno ed erano ancora consumatori attuali.</p>	<p>intervento: 43,95 (14,87) anni; controllo: 47,07 (14,83) anni Maschi (%)=63,5</p>	<p>Intervento: consulenza breve strutturata (5 minuti) (n=225) Controllo: usual care (n=242)</p>	<p>Intervento: una consulenza strutturata molto breve (durata prevista di massimo 5 minuti) basata sulle 5 A Controllo: assistenza per la cessazione del tabacco secondo la prassi abituale stabilita nella clinica (se presente) non standardizzato Follow up: 6 mesi Setting: Cliniche dentistiche</p>
<p>Wang 2017 Cina (Hong Kong)</p>		<p>Adulti (di età ≥18 anni) che avevano fumato almeno 1 sigaretta al giorno negli ultimi 3 mesi, che avevano espirato monossido di carbonio pari o superiore a 4 ppm, che avevano espresso l'intenzione di smettere o ridurre il fumo, che avevano un numero di telefono locale per il follow-up, che non stavano partecipando ad altri programmi di disassuefazione dal fumo e che erano fisicamente e mentalmente in grado di comunicare in cantonese.</p>	<p>intervento1: 40,8 (14,9) anni; intervento2: 42,4 (14,7) anni; controllo: 42,8 (14,9) anni Maschi (%)=80,8</p>	<p>Intervento1: indirizzamento ai servizi (active referral) e consiglio breve (n=225); [non incluso nella meta-analisi] Intervento 2: consiglio breve (n=416) Controllo: consiglio molto breve + Libretto di auto-aiuto di 12 pagine (n=408)</p>	<p>Intervento 1: breve consulenza e indirizzamento ai servizi di SC. La consulenza è stata fornita utilizzando il modello strutturato AWARD (chiedere informazioni sull'anamnesi del fumo; avvertire dell'alto rischio del fumo con l'uso di un opuscolo di avvertimento sulla salute; consigliare di smettere il prima possibile e di rispettare la data di cessazione decisa; indirizzare i fumatori ai servizi di SC; e rifarlo) faccia a faccia al basale e con un follow-up telefonico di 1 minuto. [non incluso in meta-analisi] Intervento 2: AWARD guidato e lo stesso foglio di avvertenze sulla salute del gruppo di gruppo di riferimento attivo. I partecipanti al gruppo di consulenza breve non sono stati indirizzati attivamente, ma sono stati incoraggiati a prenotare un appuntamento con i professionisti dei servizi di SC (la R di AWARD). Controllo: consulenza generale minima (30 secondi) sulla cessazione al fumo e un opuscolo di auto-aiuto di 12 pagine Follow up: 1, 2, 3 e 6 mesi Setting: Comunità generale di Hong Kong reclutata in modo proattivo per partecipare al concorso "Quit-to-Win" tenutosi nel 2015.</p>

1. Castello LM, Airoidi C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L, et al. Effectiveness and feasibility of smoking counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. *European journal of public health*. 2022;32(1):119-25.
2. Virtanen SE, Zeebari Z, Rohyo I, Galanti MR. Evaluation of a brief counseling for tobacco cessation in dental clinics among Swedish smokers and snus users. A cluster randomized controlled trial (the FRITT study). *Preventive medicine*. 2015;70:26-32.
3. Wang MP, Suen YN, Li WH, Lam CO, Wu SY, Kwong AC, et al. Intervention with brief cessation advice plus active referral for proactively recruited community smokers: a Pragmatic Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2017;177(12):1790-7.

Evidence to Decision Framework (intervento breve vs nessun intervento o usual care)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato l'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto a nessun intervento (o usual care)?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	intervento breve da parte del medico (minimal/brief advice, durata da 5 a 10 minuti)
CONFRONTO:	nessun trattamento o "usual care" (cure standard)
ESITI PRINCIPALI:	-Numero di persone astinenti dal fumo al più lungo follow-up -Numero di persone astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi -Numero di persone astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	votazione unanime dei membri presenti al panel meeting
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non lo so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con nessun intervento o usual care	Rischio con l'intervento breve (minimal/brief advice)			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up	Popolazione in studio		RR 1.53 (1.33 a 1.77)	15240 (20 RCT) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
	42 per 1.000	64 per 1.000 (55 a 74)			
Numero di persone astinenti follow-up 6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.45 (1.15 a 1.81)	3740 (8 RCT) ^{1,11,13,19,2,20,3,9}	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}
	61 per 1.000	89 per 1.000 (71 a 111)			
Numero di persone astinenti follow-up 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.48 (1.24 a 1.77)	11498 (12 RCT) ^{1,10,12,14,15,17,18,4,5,6,7,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{b,d,e}
	36 per 1.000	53 per 1.000 (45 a 64)			
Numero di persone astinenti follow-up 18 mesi	Popolazione in studio		RR 2.74 (1.31 a 5.73)	263 (1 RCT) ¹⁶	⊕⊕○○ Bassa ^{f,g}
	73 per 1.000	201 per 1.000 (96 a 421)			

Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting. Uno degli studi inclusi (Virtanen 2015) considerava utilizzatori di tabacco così distribuiti: 43.6% utilizzava snus, 47,5% solo sigarette tradizionali e l'8,9% faceva uso di entrambi.

1. Castello LM, Airolti C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L, et al. Effectiveness and feasibility of smoking counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. *Euro J Public Health*. 2022;32(1):119-25.
2. *Vetter NJ, Ford D. Smoking prevention among people aged 60 and over: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 1990.
3. *Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. Sick of smoking: evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152(10):518-21.
4. *Russell MAH, Merriman R, Stapleton J, Taylor W. Effect of nicotine chewing gum as an adjunct to general practitioner's advice against smoking. *British Medical Journal* 1983;287(6407):1782-5. doi: 10.1136/bmj.287.6407.1782.
5. *Slama K, Karsenty S, Hirsch A. Effectiveness of minimal intervention by general practitioners with their smoking patients: a randomised controlled trial in France. *Tobacco Control* 1995;4:162-169
6. *Slama K, Redman S, Perkins J, Reid AL, Sanson-Fisher RW. The effectiveness of two smoking cessation programmes for use in general practice: a randomised clinical trial. *BMJ* 1990;300(6741): 1707–1709.
7. *Stewart PJ, Rosser WW. The impact of routine advice on smoking cessation from family physicians. *Can Med Assoc J* 1982.
8. *Russell MA, Wilson C, Taylor C, Baker CD. Effect of general practitioners' advice against smoking. *Br Med J* 1979

	<p>9. *Porter AM, McCullough DM. Counselling against cigarette smoking. A controlled study from a general practice. Practitioner 1972</p> <p>10. *Nebot-Adell M, Soler-Vila M, Martin-Cantera C, Birules-Pons M, Oller-Colom M, Sala-Carbonell E et al. Effectiveness of the physician's advice to quit smoking: evaluation of the impact a year after the fact. Rev Clin Esp 1989 Mar;184(4):201-5.</p> <p>11. *Page AR, Walters DJ, Schlegel RP, Best JA. Smoking cessation in family practice: the effects of advice and nicotine chewing gum prescription. Addict Behav 1986</p> <p>12. *McDowell I, Mothersill KJ, Rosser W, Hartman R. A randomized trial of three approaches to smoking cessation. Canadian Family Physician 1985</p> <p>13. *Janz, NK, Becker MH, Kirscht JP, Eraker SA, Billi JE, Woolliscroft JO. Evaluation of a minimal-contact smoking cessation intervention in an outpatient setting. Am J Public Health 1987</p> <p>14. *Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. Br Med J (Clin Res Ed) 1984.</p> <p>15. *Higashi A, Ozasa K, Watanabe Y, Hayashi K, Aoike A, Kawai K, Nakazawa A, Takahama S, Nishimura S. [Efficacy of smoking cessation instruction for general smokers at an annual physical examination]. Nihon Kosshu Eisei Zasshi 1995</p> <p>16. *Haug K, Fugelli P, Aarø LE, Foss OP. Is smoking intervention in general practice more successful among pregnant than non-pregnant women? Fam Pract 1994</p> <p>17. *Demers RY, Neale AV, Adams R, Trembath C, Herman SC. The impact of physicians' brief smoking cessation counseling: a MIRNET study. J Fam Pract 1990</p> <p>18. *Betson CL, Lam TH, Chung WH, Chung SF. A randomized controlled trial on smoking cessation in government out-patient clinics in Hong Kong [Abstract]. Proceedings of the 10th World Conference on Tobacco or Health; 1997 Aug 24-28; Beijing, China 1997</p> <p>19. Virtanen SE, Zeebari Z, Rohyo I, Galanti MR. Evaluation of a brief counseling for tobacco cessation in dental clinics among Swedish smokers and snus users. A cluster randomized controlled trial (the FRITT study). Prev Med 2015; 70:26-32. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.11.005</p> <p>20. Wang MP, Suen YN, Li WH, Lam CO, Wu SY, Kwong AC, et al. Intervention With Brief Cessation Advice Plus Active Referral for Proactively Recruited Community Smokers: a Pragmatic Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017 Dec 1;177(12):1790-1797. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.5793.</p> <p>* Inclusi nella revisione di Stead 2013</p> <p>a. Abbassato di un livello per rischio alto per la sequenza di randomizzazione in 7 studi e non chiaro in 9 studi; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 5 studi e non chiaro in 10 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 3 studi e non chiaro in 9 studi</p> <p>b. Abbassato di un livello per eterogeneità del tipo di intervento</p> <p>c. Abbassato di un livello per rischio alto per la sequenza di randomizzazione in 2 studi e non chiaro in 3 studi; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 2 studi e non chiaro in 4 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio e non chiaro in 3 studi</p> <p>d. Abbassato di un livello per rischio alto per la sequenza di randomizzazione in 5 studi e non chiaro in 5 studi; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 2 studi e non chiaro in 6 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 3 studi e non chiaro in 5 studi</p> <p>e. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità I²:49%</p>	
--	---	--

	<p>f. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali e rischio non chiaro per randomizzazione e incompletezza dei dati per gli esiti</p> <p>g. Abbassato di un livello per bassa numerosità del campione e ampio intervallo di confidenza</p>	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Gli studi identificati non riportano effetti indesiderabili	Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Per l'esito considerato "numero di persone astinenti" la qualità delle prove va da bassa a molto bassa a seconda dei diversi periodi di follow up considerati negli studi. La qualità degli studi è stata abbassata principalmente per mancanza di generalizzabilità, a causa dell'eterogeneità degli interventi a confronto e in alcuni casi per i rischi di distorsione degli studi o inconsistenza.	Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Probabilmente e incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non importante <input type="radio"/> incertezza o variabilità	Non sono stati reperiti studi rilevanti.	Sebbene in assenza di prove il panel ritiene non ci siano incertezze circa i valori per gli esiti. Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nessuna incertezza importante <input type="radio"/> Variabilità 		
<p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input checked="" type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up considerando complessivamente tutti gli studi inclusi: all'intervento breve (minimal/brief advice), qualità delle prove bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al follow up di 6 mesi: favorevole all'intervento breve (minimal/brief advice), qualità delle prove bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al follow up di 12 mesi: favorevole all'intervento breve (minimal/brief advice), qualità delle prove molto bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al follow up di 18 mesi: favorevole all'intervento breve (minimal/brief advice), qualità delle prove molto bassa</p> <p>Negli studi inclusi non sono stati riportati esiti indesiderabile (es. eventi avversi)</p>	<p>Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting</p>
<p>Risorse necessarie</p> <p>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input checked="" type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	<p>Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting</p>
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie</p> <p>Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting
--	---	--

Costo efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	Si veda report di valutazione economica	Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente e riduce l'equità ○ Probabilmente e nessun impatto ● Probabilmente e migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato due studi. Altri studi, pur riportando dati sull'equità, sono stati considerati non generalizzabili al contesto italiano.</p> <p>Angus et al.,2019, ha condotto una survey su 8978 fumatori o bevitori a rischio inglesi, con lo scopo di indagare se lo stato socioeconomico (SES) aumenta la probabilità di ricevere un intervento breve (brief intervention, BI). Ai fumatori era stata posta la domanda se il medico di famiglia avesse parlato loro del fumo nell'ultimo anno e le risposte fornite dai partecipanti sono state classificate considerando che questi avessero ricevuto almeno il consiglio di smettere di fumare, anche senza l'offerta di alcun supporto. <i>Risultati</i>. I fumatori più anziani avevano probabilità maggiori di ricevere un BI rispetto a quelli di età compresa tra i 18 e i 24 anni (OR 2,06; 95% CI da 1,68 a 2,51 per gli ultra 65enni). Sono stati riscontrati effetti significativi anche per i soggetti con disabilità rispetto a quelli senza disabilità (OR 1,37; 95% CI 1,19-1,57). Considerando le variabili socioeconomiche, lo studio riportava una maggiore probabilità di ricevere BI nei livelli sociali D (lavoratori manuali semiqualeficati e non qualificati) ed E (lavoratori casuali, pensionati e altri che dipendono dal welfare) rispetto al grado AB</p>	<p>Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting.</p> <p>Un membro del panel ad integrazione degli studi reperiti per questo dominio propone di tenere in considerazione nella formulazione del giudizio</p>

	<p>(livello manageriale, amministrativo o professionale elevato o intermedio) (OR 1,26; 95% CI 1,02 - 1,55 e OR 1,30; 95% CI 1,05 - 1,61, rispettivamente).</p> <p>Lo studio italiano di Ferketich et al., 2008, aveva l'obiettivo di stimare la prevalenza di chi ha ricevuto un advice da parte del medico per smettere di fumare e di determinare quali fattori (demografici, socioeconomici, relativi al tabacco e al medico) fossero correlati al ricevimento dell'advice tra 2325 fumatori adulti. <i>Risultati.</i> Complessivamente, il 22% dei fumatori dichiarava di aver ricevuto dal proprio medico il consiglio di smettere di fumare nell'anno precedente. La probabilità di ricevere l'intervento risultava essere più bassa nei fumatori single, nelle persone residenti nel sud Italia, nelle persone con livello di istruzione più elevato, nei fumatori leggeri, nei fumatori che non avevano avuto precedenti tentativi di smettere di fumare e in quelli assistiti da medici fumatori. I dati suggeriscono che tra i medici italiani la frequenza di somministrazione di un intervento di advice è bassa.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Angus C, Brown J, Beard E, Gillespie D, Buykx P, Kaner EFS, et al. Socioeconomic inequalities in the delivery of brief interventions for smoking and excessive drinking: findings from a cross-sectional household survey in England. <i>BMJ open.</i> 2019;9(4):e023448.</p> <p>-Ferketich AK, Gallus S, Colombo P, Fossati R, Apolone G, Zuccaro P, et al. Physician-delivered advice to quit smoking among Italian smokers. <i>Am J Prev Med</i> 2008;35(1):60-3.</p>	<p>anche il seguente anche se l'intervento è genericamente l'advice e non viene specificato se si tratta di un intervento breve.</p> <p>Lo studio (Gallus 2016) indagava la frequenza dei consigli per smettere di fumare ricevuti dalla popolazione italiana da parte di medici di base (MMG) e dentisti tramite un'indagine face-to-face condotta su 3052 individui. I risultati mostravano che tra i fumatori, il 25% riferiva di aver ricevuto consigli per smettere di fumare dal proprio medico di base e il 26% dal proprio dentista. I consigli dei medici di base sono stati ricevuti meno frequentemente dai fumatori con un'istruzione più elevata (OR 0,48 per l'istruzione intermedia e 0,38 per quella alta rispetto a quella bassa).</p> <p>Bibliografia.</p> <p>Gallus S, Lugo A, Garattini S, Pacifici R, Mastrobattista</p>
--	---	---

		L, Marzo G, Paglia L. General Practitioners and Dentists: A Call for Action Against Tobacco. Nicotine Tob Res. 2016 Dec;18(12):2202-2208. doi: 10.1093/ntr/ntw162. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27613892.
--	--	---

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di sei studi che riportavano dati sull'accettabilità misurata come numero di dropout e soddisfazione del trattamento.</p> <p>Dropout (numero di persone che abbandonano il trattamento)</p> <table border="1" data-bbox="352 1153 1248 1653"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun intervento o usual care</th> <th>Rischio con l'intervento breve (minimal/brief advice)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dropout al più lungo follow-up</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.20 (0.76 a 1.88)</td> <td rowspan="2">1756 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>257 per 1.000</td> <td>309 per 1.000 (196 a 484)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1.Wang MP, Suen YN, Li WH, Lam CO, Wu SY, Kwong AC, et al. Intervention with Brief Cessation Advice Plus Active Referral for Proactively Recruited Community Smokers: a Pragmatic Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine. 2017;177(12):1790-7.</p> <p>2.Virtanen SE, Zeebari Z, Rohyo I, Galanti MR. Evaluation of a brief counseling for tobacco cessation in dental clinics among Swedish smokers and snus users. A cluster randomized controlled trial (the FRITT study). Prev Med 2015;70:26-32.</p> <p>3.Castello LM, Airoidi C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L, et al. Effectiveness and feasibility of smoking counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. Eur J Public Health 2022;32(1):119-25.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con nessun intervento o usual care	Rischio con l'intervento breve (minimal/brief advice)	Dropout al più lungo follow-up	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.76 a 1.88)	1756 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		257 per 1.000	309 per 1.000 (196 a 484)	<p>Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove											
	Rischio con nessun intervento o usual care	Rischio con l'intervento breve (minimal/brief advice)																	
Dropout al più lungo follow-up	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.76 a 1.88)	1756 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}														
	257 per 1.000	309 per 1.000 (196 a 484)																	

- a. Abbassato di un livello per rischio non chiaro per la sequenza di randomizzazione in 1 studio; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 1 studio e non chiaro in 2 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio e non chiaro in 1 studio
- b. Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità I²:86%
- c. Abbassato di un livello per eterogeneità del tipo di intervento
- d. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia danni che benefici apprezzabili

Soddisfazione del trattamento

Lang et al., 2015 ha riportato i risultati di una survey che aveva lo scopo di identificare i fattori che influenzano e facilitano l'intervento di advice (di durata variabile) per la cessazione da fumo da parte di 105 infermieri e medici neozelandesi, in un setting di terapia intensiva. E' stato somministrato un questionario composto da quattro parti: (1) dati socio-demografici; (2) domande sulle conoscenze sui rischi per la salute del fumo e sui benefici della cessazione dal fumo; (3) domande su atteggiamenti e convinzioni circa l'erogazione di consigli per smettere di fumare; (4) due domande aperte volte a esplorare la pratica clinica in merito alla cessazione dal fumo. *Risultati.* Medici e infermieri avevano un atteggiamento positivo nei confronti della cessazione dal fumo e consideravano il loro ruolo efficace nell'aiutare i pazienti a smettere di fumare. I medici non si sono trovati né d'accordo né in disaccordo con l'affermazione che l'advice per smettere di fumare non è una priorità quando si assiste un paziente gravemente malato mentre gli infermieri tendevano a concordare con tale affermazione. Infine, il livello di gravità influenzava la capacità dei medici e degli infermieri di fornire un supporto per la cessazione dal fumo.

Bryant et al., 2010 ha esaminato l'accettabilità delle cure per la cessazione dal fumo erogate dai servizi di comunità. Sono state condotte interviste e focus group con 8 dirigenti sanitari, 35 collaboratori e 32 clienti di organizzazioni no-profit di servizio alla comunità. I partecipanti erano sottoposti anche ad un'indagine quantitativa per esplorare le preferenze per il supporto alla cessazione. Ai dirigenti e al personale è stato chiesto di valutare l'opportunità e la fattibilità di 17 possibili strategie di cessazione del fumo da offrire ai clienti. Ai clienti è stato chiesto di valutare l'accettabilità di 16 strategie simili per smettere di fumare che potrebbero essere offerte. *Risultati.* Dirigenti e personale: le strategie ritenute più desiderabili e fattibili sono state l'intervento breve e gli approcci di "referral". Le strategie considerate indesiderabili includevano l'offerta ai clienti di una consulenza individuale per smettere di fumare (35,7%), l'offerta di incentivi non finanziari come buoni acquisto (33,3%) o incentivi finanziari sponsorizzati dal governo (26,2%) e fornire terapie alternative come l'agopuntura (28,6%) e l'ipnosi (28,6%) e l'ipnosi (23,8%). Il 100% dei clienti era disponibile a ricevere la richiesta da parte del personale circa le loro abitudini al fumo e il 94% circa il fatto se fossero interessati a smettere di fumare. Il 94% era disponibile a ricevere premi in denaro o premi non in denaro per aver smesso di fumare e l'88% ad aver accesso a NRT gratuite o sovvenzionate.

Pizzo et al., 2003 riporta i risultati di un'indagine pianificata nel contesto del "GPs Empowerment Project", un progetto multicentrico europeo, per valutare l'atteggiamento generale, le conoscenze e il comportamento dei medici di medicina generale riguardo ai metodi di cessazione del fumo. Un totale di 729 medici di famiglia, 409 nel Nord e 320 nel Sud Italia, sono stati intervistati telefonicamente nel periodo luglio-ottobre 2000. *Risultati:* La maggior parte dei medici ritiene che sia loro dovere fornire informazioni sulla cessazione dal fumo (96,8%) e considera importante fornire informazioni su come smettere di fumo ai propri pazienti (98,5%), ma solo circa il 49% pensa che i pazienti accetteranno i loro consigli. La maggior parte dei medici (87,3%) ha dichiarato di aver discusso del consumo di tabacco con i propri pazienti nel mese precedente l'intervista e l'83,5% vorrebbe essere formato sulle strategie di cessazione del fumo.

	<p>Bibliografia</p> <p>-Bryant J, Bonevski B, Paul C, O'Brien J, Oakes W. Delivering smoking cessation support to disadvantaged groups: a qualitative study of the potential of community welfare organizations. <i>Health education research</i>. 2010;25(6):979-90.</p> <p>-Lang M, Waterworth S, O'Brien A. What are the factors that influence the delivery of smoking cessation advice in critical care? <i>Nursing in critical care</i>. 2018;23(5):237-44.</p> <p>-Pizzo AM, Chellini E, Grazzini G, Cardone A, Badellino F. Italian general practitioners and smoking cessation strategies. <i>Tumori</i>. 2003;89(3):250-4.</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi.</p> <p>Uno studio randomizzato (Castello et al.,2022), si proponeva di determinare la fattibilità e l'efficacia di un intervento breve basato sull'approccio delle 5A da parte del personale infermieristico rispetto ad un intervento di controllo (usual care) a 480 pazienti fumatori. Dato il basso livello di adesione allo studio, è stato somministrato un questionario sulle barriere all'implementazione dell'intervento. <i>Risultati</i>. In merito alla mancata aderenza all'intervento lo studio riportava problemi organizzativi (41,9%) o per il rifiuto dei pazienti (34,6%). Un successivo sondaggio rivolto ad infermieri precedentemente formati (n rispondenti 19 su 37) riportava che i principali problemi nell'implementazione dell'intervento erano i limiti di tempo (73,7%), l'alto tasso di rifiuto dopo lo screening (68,4%) e l'alto numero di pazienti che ritiravano il proprio consenso (11%). Complessivamente, sebbene il personale infermieristico ritenesse importante il brief counselling delle 5A, riteneva che tale intervento non fosse fattibile nel contesto della terapia intensiva.</p> <p>Conlon et al.,2017, ha condotto una revisione sistematica della letteratura identificando 19 studi dai quali sono state estratte le affermazioni che identificavano i facilitatori, le barriere o le raccomandazioni relative alla somministrazione della cessazione del fumo (in particolare un intervento breve). Gli statement estratti dagli studi sono stati raggruppati in 4 categorie: fattori legati al paziente (salute fisica, percezioni, salute mentale e motivazione al paziente), fattori legati all'operatore sanitario (conoscenza, opinioni, caratteristiche demografiche, relazione con il paziente) fattori legati al sistema (risorse, politiche, procedure e ambiente) e altro (società, ricerca e campagne di sensibilizzazione). <i>Risultati</i>. La conoscenza dell'operatore è stata la sottocategoria di affermazioni più citata, 29,2% dei risultati, seguita dalle opinioni dell'operatore con il 25,4%. Le affermazioni relative alle risorse e ai problemi di salute fisica dei pazienti sono state citate 11 volte (8,5%).</p> <p>Da questi studi le barriere identificate sono state:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mancanza di formazione adeguata (in 7 studi) nella categoria conoscenza. - Percezione che l'intervento sarebbe dannoso per il paziente a causa dell'aumento dello stress e del senso di colpa (in 7 studi) nella categoria salute mentale. - Mancanza di fiducia nella cessazione (in 5 studi) nella categoria opinioni. - Mancanza di conoscenze (in 5 studi) nella categoria conoscenze. - Non considerano le discussioni sulla cessazione al fumo come il loro ruolo (in 5 studi) nella categoria opinioni. - Fumatore attuale (in 4 studi) nella categoria caratteristiche demografiche. - Mancanza di competenze (in 4 studi) nella categoria conoscenze. <p>-Mancanza di motivazione percepita dal paziente (in 4 studi) percezioni del paziente. -Mancanza di tempo (in 4 studi) nella categoria procedure.</p> <p>I facilitatori invece più frequentemente identificati erano:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disponibilità ad essere formati (in 5 studi) nella categoria opinioni -Credenza che smettere di fumare sia utile (in 4 studi) nella categoria opinioni 	<p>Votazione unanime dei membri presenti al panel meeting</p>

Agaku et al.,2015 studio statunitense che ha esaminato le barriere e i facilitatori relativi all'implementazione di un intervento breve per la cessazione del fumo, basato sulle 5A, nell'ambito di cliniche pubbliche che si occupano di donne in gravidanza a basso reddito. I dati sono stati raccolti tramite una survey online con domande sulle conoscenze, gli atteggiamenti, le convinzioni e i comportamenti degli operatori sanitari in materia di assistenza e consulenza per la cessazione del fumo. *Risultati*. Sono state individuate alcune barriere, quali:

A livello intra-personale (47% dei rispondenti): mancanza di interesse da parte dei pazienti (59%), non aver mai ricevuto una formazione sull'implementazione delle 5A (47,8%), non avere sufficiente esperienza nella consulenza ai fumatori (41,5%), incapacità di prescrivere farmaci per la cessazione del fumo (32,1%) o la percezione che gli interventi per smettere di fumare siano inefficaci (5,7%).

A livello istituzionale: mancanza di tempo sufficiente da dedicare ai pazienti (50,9%), la mancanza di materiale educativo per il personale (24,5%), la mancanza di rimborsi agli operatori per la consulenza (11,3%), l'assenza di un mandato, di una politica o di un requisito per fornire servizi di cessazione dal fumo (7,5%) e la mancanza di supporto da parte del personale (7,5%).

A livello di comunità: mancanza di risorse.

Sono stati individuati anche dei facilitatori, quali:

A livello intra-personale: fiducia del personale nel coinvolgere i clienti nella cessazione del fumo (64%) e percezione del rischio del cliente.

A livello istituzionale: integrazione delle 5A nella routine clinica, innovazioni e potenziale di utilizzo della tecnologia.

A livello di comunità: il 57,0% degli intervistati ha riferito di aver spesso indirizzato i clienti a uno specialista per la cessazione del fumo o a una linea per smettere di fumare.

Bibliografia

-Agaku IT, Olaiya O, Quinn C, Tong VT, Kuiper NM, Conrey EJ, et al. A Mixed-Methods Assessment of a Brief Smoking Cessation Intervention Implemented in Ohio Public Health Clinics, 2013. *Maternal and child health journal*. 2015;19(12):2654-62.

-Castello LM, Airolti C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L, et al. Effectiveness and feasibility of smoking counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. *European journal of public health*. 2022;32(1):119-25.

-Conlon K, Pattinson L, Hutton D. Attitudes of oncology healthcare practitioners towards smoking cessation: A systematic review of the facilitators, barriers and recommendations for delivery of advice and support to cancer patients. *Radiography* 1995. 2017;23(3):256-63.

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, il Panel raccomanda di utilizzare l'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto a nessun intervento o usual care. [Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Giustificazione

Pur tenendo conto della bassa qualità delle prove, dovuta principalmente alla mancata generalizzabilità dei risultati dovuta all'eterogeneità degli interventi messi a confronto, il Panel esprime una raccomandazione forte, considerando che gli studi identificati non hanno evidenziato effetti indesiderabili, a fronte di evidenti effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico. L'intervento risulta inoltre essere fattibile e accettabile

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti relativi a sottogruppi.

Considerazioni per l'implementazione

Si consiglia di implementare la diffusione dell'intervento breve, che costituisce una tecnica di comunicazione specifica, per la quale si raccomanda un percorso formativo adeguato. La formazione del personale sanitario e sociosanitario rappresenta un importante fattore di efficacia dell'intervento breve.

Monitoraggio e valutazione

È importante monitorare la numerosità e la partecipazione agli interventi formativi e la loro ricaduta sia in termini di diffusione ed utilizzo della tecnica dell'intervento breve sia, se possibile, su una maggiore fruizione dei centri antifumo da parte della popolazione di fumatori.

Priorità per la ricerca

La ricerca sulle ricadute (in termini epidemiologici) dell'intervento breve costituiscono una priorità, dal momento che si tratta di uno strumento di facile acquisizione ed utilizzo nei contesti clinici, alla luce anche della sua potenziale larga diffusione.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato l'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto a nessun intervento (o usual care)?

Autori: Cruciani F, Amato L

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'intervento breve (minimal/brief advice)	nessun intervento o usual care	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up

20 ^{1,2,3,4} , 5,6,7,8,9,10, 11,12,13,14, 15,16,17,18, 19,20	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	514/8669 (0.6%)	274/6571 (4.2%)	RR 1.53 (1.33 a 1.77)	22 più per 1.000 (da 14 più a 32 più)	⊕⊕○ ○ Bassa	Critica
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	-------------------	---------

Numero di persone astinenti follow-up 6 mesi

8 ^{1,2,3,9,11} , 13,19,20	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	177/1951 (9.1%)	110/1789 (6.1%)	RR 1.45 (1.15 a 1.81)	28 più per 1.000 (da 9 più a 50 più)	⊕⊕○ ○ Bassa	Critica
---------------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	---	-------------------	---------

Numero di persone astinenti follow-up 12 mesi

12 ^{1,4,5,6} , 7,8,10,12,14,15,17,18	studi randomizzati	serio ^d	serio ^e	serio ^b	non importante	nessuno	328/6707 (4.9%)	173/4791 (3.6%)	RR 1.48 (1.24 a 1.77)	17 più per 1.000 (da 9 più a 28 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
--	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	---	---------------------	---------

Numero di persone astinenti follow-up 18 mesi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'intervento breve (minimo 1/brief advice)	nessun intervento o usual care	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹⁶	studi randomizzati	serio ^f	non importante	non importante	serio ^g	nessuno	31/154 (20.1%)	8/109 (7.3%)	RR 2.74 (1.31 a 5.73)	128 più per 1.000 (da 23 più a 347 più)	⊕⊕○ ○ Bassa	Critica

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio alto per la sequenza di randomizzazione in 7 studi e non chiaro in 9 studi; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 5 studi e non chiaro in 10 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 3 studi e non chiaro in 9 studi
- Abbassato di un livello per eterogeneità del tipo di intervento
- Abbassato di un livello per rischio alto per la sequenza di randomizzazione in 2 studi e non chiaro in 3 studi; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 2 studi e non chiaro in 4 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio e non chiaro in 3 studi
- Abbassato di un livello per rischio alto per la sequenza di randomizzazione in 5 studi e non chiaro in 5 studi; rischio alto per l'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in 2 studi e non chiaro in 6 studi; rischio alto per l'incompletezza dei dati per gli esiti in 3 studi e non chiaro in 5 studi
- Abbassato di un livello per moderata eterogeneità I²:49%
- Abbassato di un livello per rischio alto rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali e rischio non chiaro per randomizzazione e incompletezza dei dati per gli esiti
- Abbassato di un livello per bassa numerosità del campione e ampio intervallo di confidenza

Bibliografia

- Castello LM, Airoidi C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L, Gardino CA, Payedimarri AB, Giorchino M, Pistone G et al. Effectiveness and feasibility of smoking counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. *European journal of public health*; 2022.
- Vetter NJ, Ford D. Smoking prevention among people aged 60 and over: a randomized controlled trial. *Age Ageing*; May 1990.
- * Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust.* 1990 May 21;152(10):518-21. doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb125351.x.
- *Russel MAH, Merriman R, Stapleton J, Taylor, W. Effect of nicotine chewing gum as an adjunct to general practitioner's advice against smoking. *British Medical Journal*; 1983.
- *Slama K, Karsenty S, Hirsch A. Effectiveness of minimal intervention by general practitioners with their smoking patients: a randomised controlled trial in France. *Tobacco Control*; 1995.
- *Slama, K., Redman, S., Perkins, J., Reid, A. L., Sanson-Fisher, R. W.. The effectiveness of two smoking cessation programmes for use in general practice: a randomised clinical trial. *BMJ*; 1990.

- 7.*Stewart PJ, Rosser W W. The impact of routine advice on smoking cessation from family physicians. *Can Med Assoc J*; May 1 1982.
- 8.*Russell MA, Wilson C, Taylor C, Baker CD. Effect of general practitioners' advice against smoking. *Br Med J*; Jul 28 1979.
- 9.*Porter AM, McCullough DM. Counselling against cigarette smoking. A controlled study from a general practice. *Practitioner*; 1972.
- 10.*Nebot-Adell M, Soler-Vila M, Martin-Cantera C, Birules-Pons M, Oller-Colom M, Sala-Carbonell E et al. Effectiveness of the physician's advice to quit smoking: evaluation of the impact a year after the fact. *Revista Clinica Española*; 1989.
- 11.*Page AR, Walters DJ, Schlegel RP, Best JA. Smoking cessation in family practice: the effects of advice and nicotine chewing gum prescription. *Addict Behav*; 1986.
- 12.*McDowell I, Mothersill KJ, Rosser W, Hartman R. A randomized trial of three approaches to smoking cessation. *Canadian Family Physician*; 1985.
- 13.*Janz NK, Becker MH, Kirscht JP, Eraker SA, Billi JE, Woolliscroft JO. Evaluation of a minimal-contact smoking cessation intervention in an outpatient setting. *Am J Public Health*; Jul 1987.
- 14.*Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)*; May 19 1984.
- 15.*Higashi A, Ozasa K, Watanabe Y, Hayashi K, Aoike A, Kawai K, Nakazawa A, Takahama S, Nishimura S. [Efficacy of smoking cessation instruction for general smokers at an annual physical examination]. *Nihon Kosho Eisei Zasshi*; May 1995.
- 16.*Haug K, Fugelli P, Aarø LE, Foss OP. Is smoking intervention in general practice more successful among pregnant than non-pregnant women? *Fam Pract*; Jun 1994.
- 17.*Demers, RY, Neale AV, Adams R, Trembath C, Herman SC. The impact of physicians' brief smoking cessation counseling: a MIRNET study. *J Fam Pract*; Dec 1990.
- 18.*Betson, CL, Lam TH, Chung WH, Chung SF. A randomized controlled trial on smoking cessation in government outpatient clinics in Hong Kong [Abstract]. *Proceedings of the 10th World Conference on Tobacco or Health*; 1997 Aug 24-28; Beijing, China; 1997.
- 19.Virtanen SE, Zeebari Z, Rohyo I, Galanti MR. Evaluation of a brief counseling for tobacco cessation in dental clinics among Swedish smokers and snus users. A cluster randomized controlled trial (the FRITT study). *Preventive medicine*; 2015.
- 20.Wang MP, Suen YN, Li WH, Lam CO, Wu SY, Kwong AC, et al. Intervention With Brief Cessation Advice Plus Active Referral for Proactively Recruited Community Smokers: a Pragmatic Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*; 2017.

*incluso nella RS Stead 2013.

Report di valutazione economica

Matteo Ruggeri

Centro Nazionale per l'Ecceellenza Clinica e la qualità delle cure – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo è molto ricca ed eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e tengono conto della conoscenza scientifica e dei trattamenti approvati e/o utilizzati all'epoca della relativa pubblicazione. Inoltre, molti studi prendono in considerazione differenti strategie di trattamento che, in molti casi, combinano interventi terapeutici con interventi di counselling e di tipo comportamentale forniti da diversi professionisti sanitari (medico, infermiere, farmacista). Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano. Per questi motivi si rende necessario condurre un'analisi ad hoc.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di condurre un'analisi economica dell'offerta di brevi informazioni da parte del medico per la cessazione dal fumo in confronto con nessun intervento. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze. Sono inoltre stimati i costi inerenti il contesto italiano.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

1. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
2. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
3. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
4. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale. (1-3)
5. Anche sulla base delle evidenze estrapolate nella revisione della letteratura, si procede ad una stima dei costi inerenti il contesto italiano.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori che hanno deciso di smettere

Intervento: brevi informazioni di tipo medico (da 5 a 10 minuti e può includere uno o più tra i seguenti aspetti: un semplice suggerimento a smettere di fumare; Una valutazione dell'impegno da parte del paziente di smettere di fumare; l'offerta di un una farmacoterapia o supporto comportamentale; fornire materiale informativo sulla cessazione da fumo e dare indicazioni sui servizi antifumo; interventi una tantum, senza follow-up o consulenze supplementari.)

Comparatore: nessun intervento o usual care

Outcomes: cost/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche "piene", ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: pubmed, embase, econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (1-3) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

1. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
2. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
3. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Analisi dei costi

L'analisi dei costi ha l'obiettivo di stimare le risorse necessarie in un contesto italiano. L'analisi tiene conto delle informazioni reperite nella revisione della letteratura, relativamente al personale coinvolto, al numero di visite ed alle tecnologie utilizzate. Viene considerata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, sia per quanto riguarda l'identificazione e la remunerazione delle risorse utilizzate, sia per quanto riguarda la misurazione dell'impegno dei professionisti coinvolti on termini di visite e durata delle stesse.

La valorizzazione monetaria dell'intervento basato su brevi informazioni di tipo medico viene effettuata utilizzando una stima del costo/ visita del medico di medicina generale, anche attingendo, se disponibili, a fonti di letteratura, soprattutto per quanto riguarda la misurazione del tempo di durata della visita. Altre figure professionali, che pure in letteratura vengano considerate (s.: psicologo, farmacista, allied professionals, physician assistant), non vengono incluse nell'analisi in quanto non attualmente coerenti con il contesto italiano.

Risultati

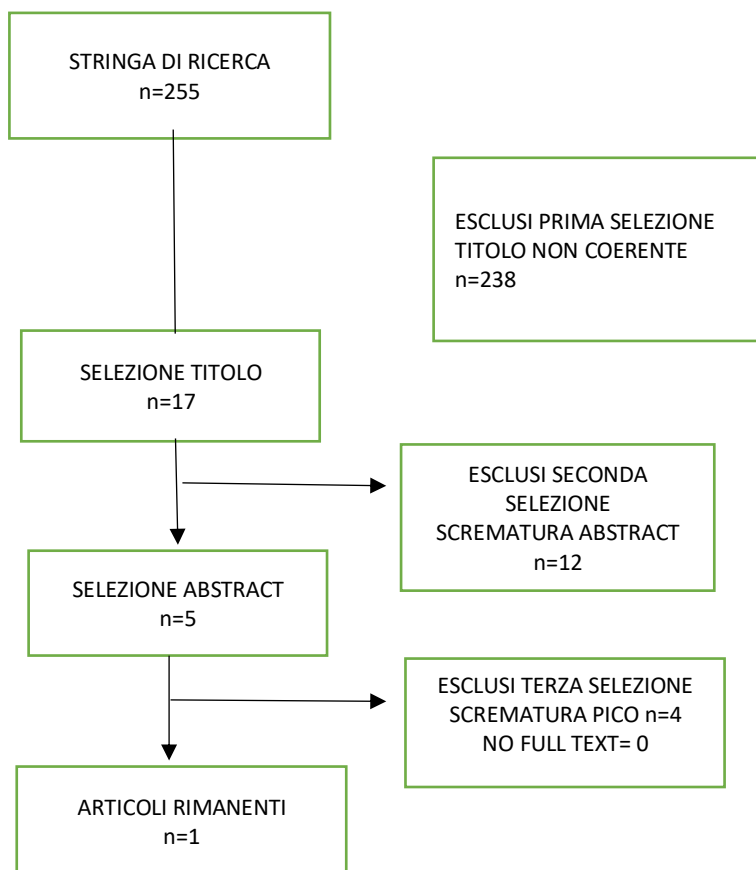
Estrapolazione delle evidenze

La ricerca ha dato come risultato (dopo l'eliminazione dei duplicati) l'estrapolazione di 255 lavori. Di questi, 238 sono stati eliminati dopo la lettura del titolo perché revisioni sistematiche della letteratura o trial clinici non recanti stime dei costi o perché case reports.

Dei 17 rimanenti, 12 sono stati esclusi dopo la lettura dell'abstract in quanto non riportanti dati di tipo economico o perché non riportavano risultati relativi all'intervento breve

Dei 5 rimasti, ne sono stati eliminati 4 dopo la lettura del full text in quanto non coerenti con il PICO model. La figura 1. Riporta la PRISMA flow chart relativa al processo di selezione dei lavori inclusi nell'analisi.

Figura 1. Flow chart revisione della letteratura analisi dei costi



Descrizione delle evidenze estrapolate

Il lavoro di Cummings et al. (4) indica che il rapporto costo-efficacia di brevi consigli (brief advice) durante le visite di routine in ambulatorio da parte del medico varia negli uomini da \$ 705 a \$ 988 per anno di vita salvata e da \$ 1204 a \$ 2058 per le donne. Le visite di follow-up sembrano essere altrettanto convenienti. I brevi consigli medici contro il fumo, quindi, sono convenienti almeno quanto molte altre pratiche mediche preventive e dovrebbero essere una parte di routine dell'assistenza sanitaria per i pazienti che fumano.

Valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze

Come mostrato nella tabella 1. La qualità delle evidenze riportate è di livello basso, con uno score del 43%.

In questo caso, rispetto ai reporting standards suggeriti dalla checklist CHEERS, lo studio non riporta coefficienti di qualità di vita e preferenze come outcomes. Inoltre i costi non sono associati a misure di assorbimento fisico delle risorse e non è stata condotta un'analisi di sensibilità.

In riferimento alla generalizzabilità delle evidenze (Tabella 2.) è da considerare come la differenza nei setting di riferimento dei lavori selezionati, l'assenza di una analisi stocastica, l'assenza di indicatori di tipo QALYs e di misure di assorbimento delle risorse, non consente di considerare lo studio né generalizzabile né adattabile alla realtà italiana, secondo i criteri stabiliti.

Tabella 1. Checklist CHEERS STUDIO cummings et al. (1989)

SECTION/ITEM	YES/NO
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	Yes
ABSTRACT	Yes
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	Yes
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	Yes
SETTING AND LOCATION	Yes
STUDY PERSPECTIVE	Yes
COMPARATORS	Yes
TIME HORIZON	Yes
DISCOUNT RATES	NA
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	No
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	Yes
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	No
ESTIMATING RESOURCES AND COST	No
CURRENCY AND CONVERSION	No
CHOICE OF MODEL	No
ASSUMPTIONS	Yes
ANALYTIC METHODS	Yes
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	No
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	Yes
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	No
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	No
<i>DISCUSSION</i>	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	No
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	No
CONFLICT OF INTEREST	No
TOTAL	43%

Tabella 2. Valutazione della generalizzabilità, Cummings et al. (1989)

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES/NO
multicenter study (only for trial based)	NO
context and description of the alternatives	YES
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	NO
adoption of a broad study perspective	NO
clinical and cost data referring to the entire population	YES
preference data relevant to the study population	NO
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	YES
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	NO
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	NO
reporting of epidemiology (if relevant)	Na
reported source of utility data	YES
separate reporting of resources and unit costs	NO
RESULT	CONTEXT SPECIFIC

Analisi dei costi

Lo studio delle evidenze di letteratura ha consentito di identificare, misurare e valorizzare il costo del brief advice. Infatti, in uno degli studi esclusi dopo la lettura del full text (5), considerava il brief advice come comparatore rispetto ad altri tipi di intervento e misurava, per ognuna delle alternative, la durata della visita. Nel caso dei brevi consigli di tipo medico, veniva stimata una durata media della visita di 5 minuti. La valorizzazione della durata della visita è stata effettuata considerando che il MMG, percepisce circa € 70 lordi per ogni utente (costo SSN pari ad €100) se ha meno di 500 pazienti e € 35 (costo SSN € 50) se ha un numero di assistiti superiore con un massimale di 1500. È stato considerato inoltre un orario di lavoro di 36 ore a settimana. La tabella 3. Mostra i costi del brief advice considerando diverse soglie inerenti la numerosità degli assistiti.

Tabella 3. Stima costi brief advice

Assistiti	costo paziente SSN	durata visita (minuti)	costo brief advice
500	100,00 €	5	2,14 €
1000	100,00 €	5	4,29 €
1500	50,00 €	5	3,22 €

Bibliografia

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health*. 2013 Mar-Apr;16(2):e1-5. Doi: 10.1016/j.jval.2013.02.010. PMID: 23538200.
2. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Spring;21(2):165-71.

3. Ruggeri M, Manca A, Coretti S, Codella P, Iacopino V, Romano F, Mascia D, Orlando V, Cicchetti A. Investigating the Generalizability of Economic Evaluations Conducted in Italy: A Critical Review. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):709-20. Doi: 10.1016/j.jval.2015.03.1795.
4. Cummings SR, Rubin SM, Oster G. The cost-effectiveness of counseling smokers to quit. *JAMA*. 1989;261(1):75-9.
5. Rasu RS, Thelen J, Agbor Bawa W, Goggin K, Bradley-Ewing A, Catley D. Motivational Interviewing to Encourage Quit Attempts Among Smokers Not Ready to Quit: A Trial-Based Economic Analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020 Aug 24;22(9):1515-1523. doi: 10.1093/ntr/ntz228.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente ai quesiti sull'intervento breve.

La valutazione ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni relative al quesito *“Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia dell'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto nessun intervento (o usual care)?”* ha avuto la durata di 2 settimane, dal 27 giugno all' 11 luglio 2022.

La raccomandazione e l'Indicazione di buona pratica clinica oggetto della consultazione sono state le seguenti:

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, il Panel raccomanda di utilizzare l'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto a nessun intervento o usual care. [Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), è ragionevole utilizzare un intervento breve (minimal/brief advice). [Indicazione di buona pratica clinica]

Non sono stati lasciati commenti da parte degli stakeholder sulla raccomandazione e sulla indicazione di buona pratica clinica, pertanto il Panel non ha ritenuto di modificarne la formulazione.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG.

COUNSELLING (individuale o di gruppo)

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di offrire counselling individuale o di gruppo, rispetto al fornire esclusivamente informazioni di tipo medico?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico, formulato seguendo l'approccio PICO, sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Interventi: counseling individuale e di gruppo

Confronto: solo informazione medica (suggerimenti da parte del medico, interventi minimi con materiale informativo scritto, telefonico o di auto-aiuto)

Esiti: Numero di persone astinenti dal fumo di tabacco (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone che abbandonano il trattamento (qualsiasi follow up), numero di persone con eventi avversi (qualsiasi follow up)

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie).

Strategia di ricerca

Banca dati: The Cochrane Library issue 9, 2020

- #1 MeSH descriptor: [Tobacco Use] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Products] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Tobacco Smoke Pollution] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Tobacco] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Devices] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Smoke] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Nicotine] explode all trees
- #11 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs):ti,ab
- #12 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping):ti,ab
- #13 (bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*):ti,ab
- #14 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist*):ti,ab
- #15 {or #1-#14} in Cochrane Reviews

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 18, 2020>

- 1 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 2 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))) .ti,ab,kf,kw.
- 3 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))) .ti,ab,kf,kw.
- 4 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)) .ti,ab,kf,kw.
- 5 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*) .ti,ab,kf,kw.
- 6 (handsearch* or hand search*) .ti,ab,kf,kw.
- 7 (handsearch* or hand search*) .ti,ab,kf,kw.
- 8 (meta regression* or metaregression*) .ti,ab,kf,kw.
- 9 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*) .mp,hw.
- 10 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl) .ti,ab,hw.
- 11 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report) .jw. (19701)
- 12 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)) .ti,ab,kf,kw.
- 13 (outcomes research or relative effectiveness) .ti,ab,kf,kw.
- 14 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*) .ti,ab,kf,kw.
- 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14

- 16 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab.
- 17 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
- 18 (electronic adj3 cig*).ti,ab.
- 19 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping).ti,ab.
- 20 (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*)).ti,ab.
- 21 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist* or nrt).ti,ab.
- 22 "Tobacco Use Disorder"/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 23 exp Smoking/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 24 smoking cessation/
- 25 nicotine replacement therapy.mp. or "Tobacco Use Cessation Devices"/
- 26 nicotine patch/
- 27 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 15 and 27

Banca data: Embase <1974 to 2020 September 18>

1. "systematic review"/ or meta analysis/
2. "meta analysis (topic)"/
3. "systematic review (topic)"/
4. biomedical technology assessment/
5. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
6. (quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
7. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
8. (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
9. (handsearch* or hand search*).ti,ab.
10. (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
11. (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
12. (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
13. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
14. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
15. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
16. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
17. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
18. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
19. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20. exp smoking/dt, th
21. smoking cessation program/
22. nicotine replacement therapy/
23. nicotine gum/
24. nicotine lozenge/
25. nicotine patch/ (2133)
26. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab. (50363)
27. (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
28. (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*)).ti,ab.
29. *tobacco dependence/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
30. *smoking cessation/
31. electronic cigarette/ and smoking cessation/
32. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (electronic adj3 cig*)).ti,ab.
33. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping)).ti,ab.
34. 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 19 and 34

Aggiornamento della ricerca per RS specifiche per il quesito (gennaio/febbraio 2022)

Banca dati: The Cochrane Library issue 1, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #3 (nicotine next dependence):ti,ab,kw
- #4 (tobacco next dependence):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Smoking Reduction] explode all trees
- #7 ((quit* or stop* or ceas* or giv* or abstain* or abstinen*) NEAR (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees
- #10 counsel*:ti,ab,kw
- #11 #9 or #10
- #12 #8 AND #11 in Cochrane Reviews

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <January 24, 2022>

- 1 exp Counseling/
- 2 counsel*.ti,ab.
- 3 humanistic.ti,ab.
- 4 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
- 5 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
- 6 (experiential or process-experiential).ti,ab.
- 7 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
- 8 rogerian.ti,ab.
- 9 (insight oorient* or insight-orient*).ti,ab.
- 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
- 11 smoking cessation.mp. or exp Smoking Cessation/
- 12 tobacco cessation.mp. or "Tobacco-Use-Cessation"/
- 13 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 14 exp Smoking/th
- 15 exp "Tobacco Use Disorder"/
- 16 Smoking reduction/ or Smoking reduction.mp.
- 17 exp Pipe smoking/ or exp Tobacco smoking/ or exp Tobacco Products/
- 18 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 19 exp Tobacco/ or exp Nicotine/
- 20 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
- 21 10 and 20
- 22 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 23 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 24 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 25 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
- 26 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
- 27 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 28 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 29 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. .
- 30 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 31 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
- 32 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
- 33 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
- 34 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
- 35 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
- 36 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
- 37 21 and 36
- 38 limit 37 to yr="2020 -Current"

Banca dati: Embase <2022 January 24>

1 exp Counseling/
 2 counsel*.ti,ab.
 3 humanistic.ti,ab.
 4 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
 5 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
 6 (experiential or process-experiential).ti,ab.
 7 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
 8 rogerian.ti,ab.
 9 (insight oorient* or insight-orient*).ti,ab.
 10 smoking cessation.mp. or smoking cessation/
 11 tobacco cessation.mp.
 12 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
 13 smoking/th [Therapy]
 14 tobacco dependence/
 15 smoking reduction/
 16 Smoking reduction.mp. or smoking reduction/
 17 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
 18 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
 19 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 20 18 and 19
 21 "systematic review"/ or meta analysis/
 22 "meta analysis (topic)"/
 23 "systematic review (topic)"/
 24 biomedical technology assessment/
 25 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
 26 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
 27 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
 28 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
 29 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
 30 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
 31 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
 32 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
 33 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
 34 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
 35 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
 36 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
 37 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
 38 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
 39 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
 40 20 and 39
 41 limit 40 to yr="2020 -Current"

Banca dati: APA PsycInfo (January Week 3 2022)

1 exp Counseling/
 2 counsel*.ti,ab.
 3 humanistic.ti,ab.
 4 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
 5 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
 6 (experiential or process-experiential).ti,ab.
 7 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
 8 rogerian.ti,ab.
 9 (insight oorient* or insight-orient*).ti,ab.
 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 11 smoking cessation.mp. or Smoking Cessation/
 12 tobacco cessation.mp.
 13 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
 14 Smoking reduction.mp.
 15 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
 16 11 or 12 or 13 or 14 or 15
 17 10 and 16

- 18 "systematic review"/ or meta analysis/
- 19 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 20 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 21 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
- 22 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 23 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 24 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 25 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 26 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 27 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 28 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 29 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 30 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 31 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 32 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
- 33 17 and 32
- 34 limit 33 to yr="2020 -Current"

Ricerca per RCT (from 2016 to 17 February 2022)

Banca dati: CENTRAL (issue 2, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #3 (nicotine next dependence):ti,ab
- #4 (tobacco next dependence):ti,ab
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Smoking Reduction] explode all trees
- #7 ((quit* or stop* or ceas* or giv* or abstain* or abstinen*) NEAR (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees
- #10 counsel*:ti,ab
- #11 humanistic:ti,ab
- #12 ((client or person) near (cent* or orient*)):ti,ab
- #13 (non-directive or "non directive" or nondirective):ti,ab
- #14 (experiential or "process-experiential"):ti,ab
- #15 (nonprescriptive or "non prescriptive" or "non-prescriptive"):ti,ab
- #16 rogerian:ti,ab
- #17 (insight orient* or insight-orient*):ti,ab
- #18 {OR #9-#17}
- #19 #8 AND #18 with Publication Year from 2016 to present, in Trials

Banca dati: Ovid MEDLINE (February18, 2022)

- 1 smoking cessation.mp. or exp Smoking Cessation/
- 2 tobacco cessation.mp. or "Tobacco-Use-Cessation"/
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 exp Smoking/
- 5 exp "Tobacco Use Disorder"/
- 6 Smoking reduction/ or Smoking reduction.mp.
- 7 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 9 exp Counseling/
- 10 counsel*.ti,ab.
- 11 humanistic.ti,ab.
- 12 ((client or person) adj (cent* or orient*)):ti,ab.
- 13 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.

- 14 (experiential or process-experiential).ti,ab.
- 15 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
- 16 rogerian.ti,ab.
- 17 (insight orient* or insight-orient*).ti,ab.
- 18 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
- 19 8 and 18
- 20 randomized controlled trial.pt.
- 21 controlled clinical trial.pt.
- 22 random*.ab.
- 23 placebo.ab.
- 24 clinical trials as topic.sh.
- 25 random allocation.sh.
- 26 trial.ti.
- 27 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 exp animals/ not humans.sh.
- 29 27 not 28
- 30 19 and 29
- 31 limit 30 to yr="2016 -Current"

Banca dati: Embase (2022 February 17)

- 1 smoking cessation.mp. or smoking cessation/
- 2 tobacco cessation.mp.
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 smoking/th [Therapy]
- 5 tobacco dependence/
- 6 smoking reduction/
- 7 Smoking reduction.mp. or smoking reduction/
- 8 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 exp *counseling/
- 11 counsel*.ti,ab.
- 12 humanistic.ti,ab.
- 13 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
- 14 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
- 15 (experiential or process-experiential).ti,ab.
- 16 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
- 17 rogerian.ti,ab.
- 18 (insight orient* or insight-orient*).ti,ab.
- 19 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
- 20 9 and 19
- 21 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
- 22 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
- 23 21 or 22
- 24 20 and 23
- 25 limit 24 to yr="2016 -Current"

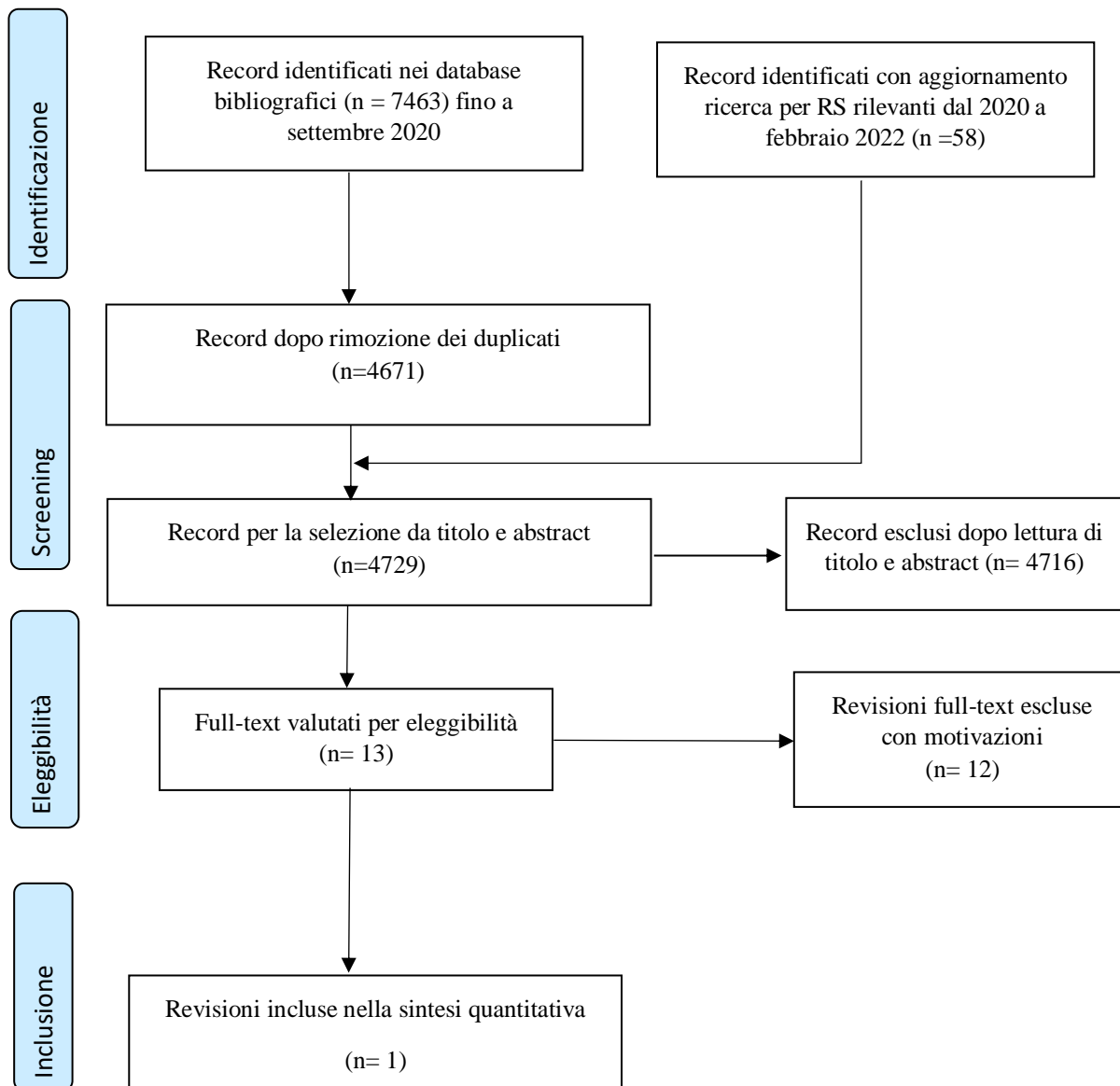
Banca dati: APA PsycInfo (February Week 2 2022)

- 1 smoking cessation.mp. or Smoking Cessation/
- 2 tobacco cessation.mp.
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 Smoking reduction.mp.
- 5 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp Counseling/
- 8 counsel*.ti,ab.

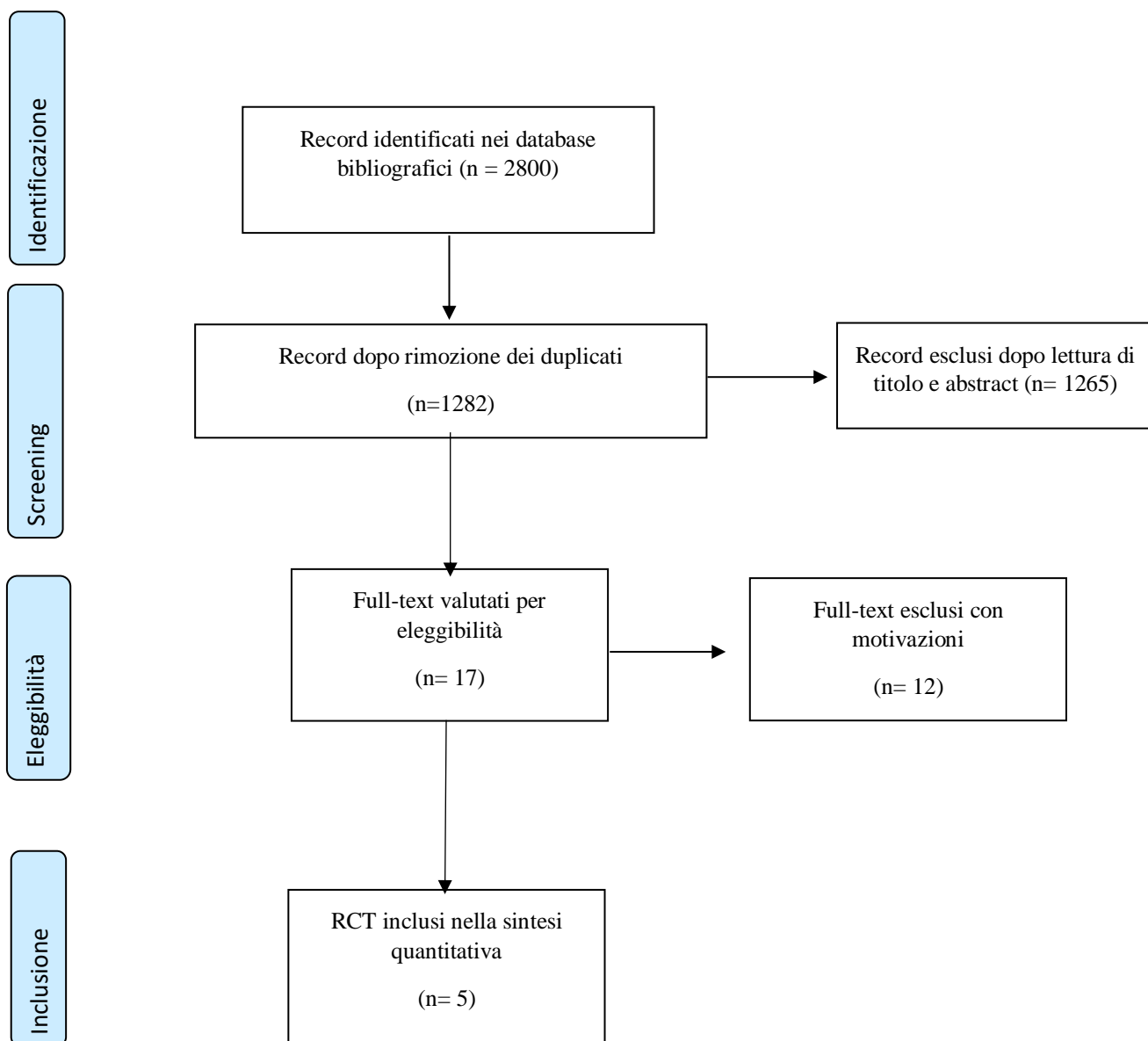
- 9 humanistic.ti,ab.
- 10 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
- 11 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
- 12 (experiential or process-experiential).ti,ab.
- 13 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab. (82)
- 14 rogerian.ti,ab.
- 15 (insight orient* or insight-orient*).ti,ab.
- 16 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 6 and 16
- 18 treatment effectiveness evaluation.sh.
- 19 clinical trials.sh.
- 20 placebo.sh.
- 21 placebo.ti,ab,id.
- 22 randomly.ab.
- 23 randomi#ed.ti,ab,id.
- 24 (random* adj3 (administ* or allocat* or assign* or class* or control* or determine* or divide* or distribut* or expose* or fashion or number* or place* or recruit* or subsitut* or treat*)).ab.
- 25 trial.ti,ab,id.
- 26 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask* or dummy)).ti,ab,id.
- 27 (control* adj3 group*).ab.
- 28 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
- 29 17 and 28
- 30 limit 29 to yr="2016 -Current"

Processo di selezione degli studi

Revisioni Sistematiche



Processo di selezione degli studi
Studi RCT dal 2016 a Febbraio 2022



Studi esclusi e motivo di esclusione

Riferimento bibliografico	motivo di esclusione
Revisioni Sistematiche	
Apollonio D, Philipps R, Bero L. Interventions for tobacco use cessation in people in treatment for or recovery from substance use disorders. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016(11).	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione
Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordonez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, et al. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2021;1:CD013229.	Overview di revisioni sistematiche che include revisione sistematica inclusa (Lancaster 2017)
Hartmann-Boyce J, Ordonez-Mena JM, Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, et al. Behavioural programmes for cigarette smoking cessation: investigating interactions between behavioural, motivational, and delivery components in a systematic review and component network meta-analysis. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> . 2022.	Referenza secondaria di Hartmann-Boyce 2021
Jackson MA, Baker AL, Gould GS, Brown AL, Dunlop AJ, McCarter K. Smoking cessation interventions for pregnant women attending treatment for substance use disorders: A systematic review. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> . 2021.	Revisione narrativa e tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione
Matkin W, Ordóñez-Mena JM, Hartmann-Boyce J. Telephone counselling for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2019(5).	Tipo di obiettivo non compreso nei criteri di inclusione
Mohamed R, Bullen C, Hairi FM, Nordin ASA. A systematic review of group therapy programs for smoking cessation in Asian countries. <i>Tobacco induced diseases</i> . 2021;19:63.	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione
Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2017(3).	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione
Thanigaimani S, Drovandi A, Gollidge J. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of smoking cessation interventions in people with peripheral artery disease. <i>Journal of vascular surgery</i> . 2022;75(2):721-9.e7.	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione
Tzelepis F, Paul CL, Williams CM, Gilligan C, Regan T, Daly J, et al. Real-time video counselling for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2019(10).	Tipi di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione
Villanti AC, West JC, Klemperer EM, Graham AL, Mays D, Mermelstein RJ, et al. Smoking-Cessation Interventions for U.S. Young Adults: Updated Systematic Review. <i>American journal of preventive medicine</i> . 2020;59(1):123-36.	Dati non estraibili
Zeng L, Yu X, Yu T, Xiao J, Huang Y. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2019(6).	Tipo di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione e non include studi
Zvolska K, Pankova A, Nohavova I, Huque R, Elsej H, Boeckmann M, et al. A narrative review of facilitators and barriers to smoking cessation and tobacco-dependence treatment in patients with tuberculosis in low- and middle-income countries. <i>Tobacco induced diseases</i> . 2020;18:67.	Tipo di intervento e confronto misti non compresi nei criteri di inclusione e non include studi
RCT	
Castello LM, Airoidi C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L, et al. Effectiveness and feasibility of smoking counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. <i>European journal of public health</i> . 2021.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Catley D, Goggin K, Harris KJ, Richter KP, Williams K, Patten C, et al. A Randomized Trial of Motivational Interviewing: cessation	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione

Induction Among Smokers With Low Desire to Quit. American journal of preventive medicine. 2016;50(5):573-83.	
Chan SSC, Cheung YTD, Wong YMB, Kwong A, Lai V, Lam TH. A Brief Smoking Cessation Advice by Youth Counselors for the Smokers in the Hong Kong Quit to Win Contest 2010: a Cluster Randomized Controlled Trial. Prevention science. 2018;19(2):209-19.	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
Cheung KW, Wong IW, Fingrut W, Tsai APY, Ke SR, Shojaie S, et al. Randomized controlled trial of emergency department initiated smoking cessation counselling and referral to a community counselling service. CJEM. 2018;20(4):556-64.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Cummins SE, Tedeschi GJ, Anderson CM, Zhu SH. Telephone Intervention for Pregnant Smokers: a Randomized Controlled Trial. American journal of preventive medicine. 2016;51(3):318-26.	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione
Japuntich SJ, Hammett PJ, Rogers ES, Fu S, Burgess DJ, El Shahawy O, et al. Effectiveness of Proactive Tobacco Cessation Treatment Outreach Among Smokers With Serious Mental Illness. Nicotine & tobacco research. 2020;22(9):1433-8.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Kathleen FH, Young-II K, Meifang C, Rekha R, Maria P, Rajani SS, et al. Web-Based Intervention for Transitioning Smokers From Inpatient to Outpatient Care: an RCT. American journal of preventive medicine. 2016;51(4):620-9.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Kegler MC, Haardorfer R, Bundy LT, Escoffery C, Williams RS, Hovell M, et al. Moderators of Establishing a Smoke-Free Home: pooled Data from Three Randomized Controlled Trials of a Brief Intervention. Journal of community health. 2019;44(1):121-6.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Kierstead EC, Harvey E, Sanchez D, Horn K, Abrams LC, Spielberg F, et al. A pilot randomized controlled trial of a tailored smoking cessation program for people living with HIV in the Washington, D.C. metropolitan area. BMC research notes. 2021;14(1):2.	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
Marshall HM, Courtney DA, Passmore LH, McCaul EM, Yang IA, Bowman RV, et al. Brief Tailored Smoking Cessation Counseling in a Lung Cancer Screening Population is Feasible: a Pilot Randomized Controlled Trial. Nicotine & tobacco research. 2016;18(7):1665-9.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Stanton CA, Kumar PN, Moadel AB, Cunningham CO, Schechter CB, Kim RS, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Intensive Group Therapy for Tobacco Treatment in HIV-Infected Cigarette Smokers. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2020;83(4):405-14.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione
Tzelepis F, Wiggers J, Paul CL, Byaruhanga J, Byrnes E, Bowman J, et al. A randomised trial of real-time video counselling for smoking cessation in regional and remote locations: study protocol. Contemporary clinical trials. 2018;74:70-5	Protocollo di studio

Sintesi delle caratteristiche generali degli studi

Revisioni sistematiche					
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi nella RS (N partecipanti)
Lancaster 2017 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled trials; MEDLINE (via OVID); EMBASE; PsycINFO (via OVID) Data della ricerca: maggio 2016	Fumatori adulti di tabacco	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up da 6 mesi in su.	Sanitario e comunità	49 RCT (19.000) (dal 1988- 2016)

Bibliografia

Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 Mar 31;3(3):CD001292. doi: 10.1002/14651858.CD001292.pub3.

RCT successivi alla revisione di Lancaster et al., 2017					
Studio, setting	Paese,	Partecipanti	età media (SD)/range/mediana [IQR] e Genere	Intervento/Controllo (n°randomizzati)	Intensità dell'intervento (n° sessioni) Follow up
Byaruhanga Australia Setting: Qualsiasi	2021	1) uso quotidiano di qualsiasi prodotto del tabacco; 2) età pari o superiore ai 18 anni; 3) accesso a una modalità di videocomunicazione (ad esempio Skype, FaceTime); 4) accesso a Internet; 5) accesso a un telefono; 6) accesso a un indirizzo e-mail corrente; e 7) residente in un'area	VC: 43,2 (12,2); TC: 44,2 (12,2); materiale scritto: 43,6 (12,1) Maschi (%)=77,4	Gruppo 1: real-time video counselling (VC) (n=201) Gruppo 2: telephone counselling (TC) (n=229) Gruppo controllo: materiale informativo scritto (n=225)	video consulting: fino a 6 sessioni video condotte da un consulente addestrato di circa 15 minuti. Telephone counselling: fino a 6 sessioni di circa 15 minuti. Materiale informativo scritto: a) ragioni per smettere; b) preparazione per smettere; c) mantenimento dell'abbandono; d) la gestione delle battute d'arresto e dei servizi di supporto. Follow up: 4 mesi

	regionale interna, regionale esterna, remota o molto remota del New South Wales, Australia.			
Cook 2016, Stati Uniti, Setting: cliniche di cure primarie	≥18 anni; ≥5 sigarette/giorno per i 6 mesi precedenti nessun interesse a smettere nei prossimi 30 giorni, ma disposto a ridurre	MI: 46.3(4.8); nessun intervento MI: 47.7(14.2) counselling BR: 46.3(14.5); nessun intervento BR: 47.7 (14.2) Maschi (%)=36,8	MI (253);* nessun intervento MI (264) counselling BR (260); nessun intervento BR (257)	4 sessioni bisettimanali: i partecipanti alla condizione di intervento hanno ricevuto una sessione iniziale di 20 minuti di "counselling" di persona seguita da tre telefonate di "counselling" bisettimanali di 10 minuti durante il periodo di intervento di 6 settimane. Le sessioni includevano esercizi di costruzione della motivazione per rafforzare la motivazione intrinseca e per aiutare i partecipanti a superare l'ambivalenza sullo smettere. 7 sessioni settimanali: i partecipanti alla condizione di intervento hanno ricevuto una sessione iniziale di 20 minuti di "counselling" di persona seguita da 6 telefonate settimanali di "counselling" di 10 minuti. Durante queste sessioni, i partecipanti hanno fissato obiettivi di riduzione del fumo e sviluppato strategie di riduzione. I partecipanti sono stati anche istruiti a registrare il fumo quotidiano, che i case manager hanno utilizzato per identificare i successi e le sfide. Follow up: 12 e 26 settimane
Klemperer 2017, Stati Uniti Setting: comunità	≥18 anni; fumatori che fumano ≥ 10 sigarette/giorno , (b) nessun cambiamento nel numero di sigarette/giorno di ± 25% o più nell'ultimo mese (c) (c) nessun uso di nicotina o prodotti del tabacco diversi dalle sigarette né trattamenti di	MI: 50 (12) Controllo: 50 (11), Counselling: 53 (11) Maschi(%)=33	MI (185);* Controllo (189); Counselling (intervento di riduzione, 186)	MI: protocollo USPHS 5Rs, senza offerta di NRT alla conclusione dell'intervento motivazionale nello studio attuale. Strategie MI (come sviluppare la discrepanza e sostenere l'autoefficacia) ma non altre:(a) ragioni rilevanti per smettere di fumare dei partecipanti, (b) i rischi del fumo che preoccupano il fumatore, (c) le ricompense per smettere di fumare, (d) gli ostacoli per smettere, e (e) la ripetizione degli argomenti. I consulenti hanno affrontato i primi tre argomenti

	<p>cessazione nell'ultimo mese, e (d) un desiderio di smettere un giorno ma non nei prossimi 30 giorni.</p>			<p>nella prima telefonata (settimana 0), chiedendo e rafforzando le ragioni dei partecipanti per voler smettere un giorno, così come i loro rischi percepiti di fumare e le loro ricompense percepite di smettere. I consulenti hanno continuato la discussione durante la seconda telefonata (settimana 2) e hanno aiutato i partecipanti a identificare e risolvere i problemi di che li bloccano a smettere. Nella terza telefonata (settimana 4) i consulenti hanno rivisto e ripetuto i messaggi delle prime due telefonate e hanno concluso con i consigli per smettere di fumare</p> <p>Controllo: singola telefonata di 5 minuti durante la quale i consulenti hanno fatto domande sul fumo dei partecipanti, hanno consigliato ai partecipanti di smettere e hanno offerto le informazioni sui trattamenti;</p> <p>Counselling: 4 settimane. Prima telefonata counselling (settimana 0): una discussione su come la riduzione potrebbe aumentare i tentativi di smettere. I consulenti hanno poi incoraggiato i partecipanti a fissare i propri obiettivi di riduzione del numero di sigarette fumate fissando obiettivi che potessero essere raggiunti, al fine di aumentare l'autoefficacia. Discussione su i pro e i contro di due strategie di riduzione: (a) riduzione programmata, cioè fumare secondo un programma e aumentare il tempo tra una sigaretta e l'altra, e (b) riduzione gerarchica, eliminando certe sigarette a partire da quelle che sono le più facili da abbandonare. I consulenti hanno esaminato i progressi, risposto alle domande e aiutato i partecipanti a modificare i loro obiettivi per aumentare le possibilità di successo durante la seconda telefonata (settimana 2). Durante la terza telefonata (settimana 4), i consulenti hanno chiesto cosa si è imparato dalla riduzione e hanno rinforzato ogni successo che il partecipante ha riportato.</p>
--	---	--	--	---

				Follow up: 6 e 12 mesi
Scheffers-van Schayck 2021, Olanda Setting: qualsiasi	un genitore/tutore di un bambino tra 0 e 18 anni; fumatore settimanale; avere l'intenzione di smettere di fumare attualmente o in futuro	CT: 39.3 (7.66) SH: 39.1 (6.71) Maschi (%)=42,2	Counselling telefonico (45); Self-help brochure (42)	counselling telefonico: 6 telefonate proattive di 20 minuti per un periodo di 10 settimane eseguite da un consulente professionale per la cessazione del fumo di SineFuma che era stato accuratamente addestrato, esperto e certificato nella fornitura di consulenza per la cessazione del fumo. cessazione del fumo. self-help brochure: l'opuscolo ('What you should know about smoking cessation') era un libretto di 16 pagine, stampato a colori, sviluppato dal Trimbos Institute. Includeva elementi che hanno dimostrato di essere efficaci (per esempio, concentrandosi sui vantaggi della cessazione del fumo) e discuteva diversi argomenti (per esempio, le conseguenze del fumo e i metodi di cessazione del fumo disponibili). Follow up: 3 mesi
Skov-Ettrup 2016, Denmark Setting: comunità	I partecipanti sono stati reclutati da due indagini sanitarie nazionali se fumatori giornalieri di sigarette e avevano un indirizzo e-mail valido e un numero di telefono cellulare	Counselling proattivo: 51 [41-60]; Counselling reattivo: 51 [42-60]; S-H: 53 [41-62]; Intervento internet: 52 [42-59] Maschi (%)=41,6	Counselling telefonico proattivo (452); Materiale S-H (controllo, 452); Counselling telefonico reattivo (453);* Intervento basato su internet (453)*	Counselling telefonico proattivo: A tutti i partecipanti è stato chiesto quanto fossero pronti a fissare una data di cessazione alla prima sessione, e se una data era fissata le sessioni sarebbero state programmate di conseguenza; la consulenza proattiva è stata offerta durante un periodo di 8 settimane Counselling telefonico reattivo: una singola sessione durava circa 13-15 minuti: i chiamanti che erano pronti a smettere erano incoraggiati a fissare una data di cessazione. S-H: opuscolo di 36 pagine sviluppato dal Consiglio Nazionale della Sanità Danese, e includeva consigli su come identificare le situazioni difficili e sviluppare strategie di coping in fasi specifiche del processo di cessazione del fumo. La fissazione di una data di

				cessazione è stata incoraggiata. Il test di Fagerström per la dipendenza dalla nicotina era anche incluso insieme alle informazioni sulla farmacoterapia. Follow up: 1, 6 mesi, 12 mesi
--	--	--	--	--

Bibliografia RCT

1. Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C, et al. The short-term effectiveness of real-time video counselling on smoking cessation among residents in rural and remote areas: an interim analysis of a randomised trial. *Journal of substance abuse treatment*. 2021;131.
2. Cook JW, Collins LM, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM, et al. Comparative effectiveness of motivation phase intervention components for use with smokers unwilling to quit: a factorial screening experiment. *Addiction (Abingdon, England)*. 2016;111(1):117-28.
3. Klemperer EM, Hughes JR, Solomon LJ, Callas PW, Fingar JR. Motivational, reduction and usual care interventions for smokers who are not ready to quit: a randomized controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*. 2017;112(1):146-55.
4. Scheffers-van Schayck T, Otten R, Engels R, Kleinjan M. Proactive Telephone Smoking Cessation Counseling Tailored to Parents: results of a Randomized Controlled Effectiveness Trial. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(15).
5. Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*. 2016;111(7):1257-66.

Evidence to Decision Framework (counselling individuale o di gruppo vs informazioni di tipo medico)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il counselling: individuale o di gruppo, rispetto al fornire esclusivamente informazioni di tipo medico?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	counselling individuale o di gruppo
CONFRONTO:	Informazione di tipo medico:
ESITI PRINCIPALI:	-Numero di astinenti dal fumo al più lungo follow-up -Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi -Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non lo so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con informazione medica	Rischio con counseling			
Numero di astinenti al più lungo follow-up	Popolazione in studio		RR 1.89 (1.49 a 2.40)	6501 (15 RCT) ^{1,10,11,12,13,14,15,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}
	87 per 1.000	164 per 1.000 (129 a 208)			
Numero di astinenti al più lungo follow-up - Popolazione generale	Popolazione in studio		RR 1.86 (1.36 a 2.56)	4202 (8 RCT) ^{1,12,15,2,3,4,5,7}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c,d}
	55 per 1.000	102 per 1.000 (75 a 141)			
Numero di astinenti al più lungo follow-up - Popolazione con comorbidità	Popolazione in studio		RR 2.12 (1.42 a 3.16)	956 (6 RCT) ^{10,13,14,6,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,e,f}
	158 per 1.000	336 per 1.000 (225 a 501)			
Numero di astinenti follow up: 6 mesi	Popolazione in studio		RR 2.03 (1.42 a 2.89)	4016 (9 RCT) ^{1,10,12,14,3,4,7,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,g,h}
	59 per 1.000	120 per 1.000 (84 a 171)			
Numero di astinenti follow up: 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.44 (1.21 a 1.71)	2576 (6 RCT) ^{1,11,13,15,3,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c,i}
	163 per 1.000	234 per 1.000 (197 a 278)			

1. Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction*. 2016 Jul;111(7):1257-66. doi: 10.1111/add.13302.
2. Scheffers-van Schayck T, Otten R, Engels RCME, Kleinjan M. Proactive Telephone Smoking Cessation Counseling Tailored to Parents: Results of a Randomized Controlled Effectiveness Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul 31;16(15):2730. doi: 10.3390/ijerph16152730.
3. Klemperer EM, Hughes JR, Solomon LJ, Callas PW, Fingar JR. Motivational, reduction and usual care interventions for smokers who are not ready to quit: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2017 Jan;112(1):146-155. doi: 10.1111/add.13594.

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Cook JW, Collins LM, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM et al. Comparative effectiveness of motivation phase intervention components for use with smokers unwilling to quit: a factorial screening experiment. <i>Addiction</i> 2016. 5. Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C et al. The short-term effectiveness of real-time video counselling on smoking cessation among residents in rural and remote areas: an interim analysis of a randomised trial. <i>Journal of substance abuse treatment</i> 2021. 6. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, Ockene IS, Merriam P, Barrett S, et al. Smoking cessation and severity of disease: The coronary artery smoking intervention study. <i>Health Psychology</i> 1992. 7. Weissfeld JL, Holloway JL. Treatment for cigarette smoking in a Department of Veterans Affairs outpatient clinic. <i>Archives of Internal Medicine</i> 1991. 8. Thankappan KR, Mini GK, Daivadanam M, Vijayakumar G, Sarma PS, Nichter M. Smoking cessation among diabetes patients: results of a pilot randomized controlled trial in Kerala, India. <i>BMC Public Health</i> 2013. 9. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. <i>International Journal of the Addictions</i>; 1991. 10. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>; 2010. 11. Hennrikus DJ, Lando HA, McCarty MC, Klevan D, Holtan N, Huebsch JA, et al. The TEAM project: the effectiveness of smoking cessation interventions with hospital patients. <i>Preventive Medicine</i>; 2005. 12. Glasgow RE, Whitlock EP, Eakin EG, Lichtenstein E. A brief smoking cessation intervention for women in low-income planned parenthood clinics. <i>American Journal of Public Health</i>; 2000. 13. Dornelas EA, Sampson RA, Gray JF, Waters D, Thompson PD. A randomized controlled trial of smoking cessation counseling after myocardial infarction. <i>Preventive Medicine</i>; 2000. 14. Chen J, Chen Y, Chen P, Liu Z, Luo H, Cai S. Effectiveness of individual counseling for smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i>; 2014. 15. Alexandre i Marti E, Casanova Matutano MA, Mitjans Lafont J, Sanchez Monfort J, Sanmartin Almenar A. Clinical trial of two tobacco use cessation interventions in primary care [Ensayo clinico de dos intervenciones de deshabituacion tabaquica en atencion primaria]. <i>Atencion Primaria</i>; 1998. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla sequenza di randomizzazione in 1 studio, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 1 studio, per la cecità dei valutatori di esito in 3 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 6 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 13 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 7 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. b. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:54% c. Abbassato di un livello per eterogeneità del tipo di intervento e di controllo. d. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità dei valutatori di esito in 1 studio e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 3 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 7 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 5 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio. e. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla sequenza di randomizzazione in 1 studio, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 1 studio, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla 	
--	---	--

	<p>sequenza di randomizzazione in 3 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 5 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio.</p> <p>f. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I2:58%</p> <p>g. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità dei valutatori di esito in 1 studio e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 4 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 8 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 5 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio.</p> <p>h. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I2:59%</p> <p>i. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla sequenza di randomizzazione in 1 studio, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 1 studio, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 3 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 5 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi.</p> <p><i>Esiti e sottogruppi con studi singoli</i></p> <p>In uno degli studi inclusi (Hennrikus et al., 2005) nella RS di Lancaster et al., 2017, che contribuisce all'analisi cumulativa per l'esito Numero di Persone Astinenti al più lungo follow-up e a 12 mesi, la popolazione era composta da pazienti ospedalizzati, trattandosi di un singolo studio non è stato riportato nelle Summary of Findings table. Il risultato per l'esito Astinenza nei pazienti ospedalizzati è in linea con l'analisi cumulativa, in favore del "counselling" con RR: 1,30 [IC95% 1,03 – 1,65], p<0,05.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Gli studi considerati dalla RS di Lancaster 2017 e gli RCT pertinenti pubblicati dopo la data di ricerca della RS (dal 2016) non riportano effetti indesiderabili (quali ad esempio eventi avversi).</p>	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Per quanto attiene alla popolazione con comorbidità, l'esito astinenza al più lungo follow-up ha una qualità delle prove molto bassa mentre per la popolazione generale l'esito ha una qualità delle prove bassa.</p> <p>L'astinenza al follow-up di 6 mesi ha una certezza delle prove molto bassa mentre per il follow-up a 12 mesi la qualità è bassa.</p> <p>Complessivamente, la qualità delle prove è molto bassa.</p> <p>La qualità è stata abbassata principalmente per mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e dei confronti e in alcuni casi per i rischi di distorsione degli studi o inconsistenza.</p>	
--	---	--

Valori
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente incertezza importante ○ variabilità ● Probabilmente non importante ○ incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante ○ variabilità 	La ricerca sistematica non ha portato all'identificazione di studi sui valori.	

Bilancio degli effetti
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce il 	<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up considerando complessivamente tutti gli studi inclusi: favorevole al "counselling", qualità delle prove molto bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up per la popolazione generale: favorevole al "counselling", qualità delle prove bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up per la popolazione con comorbidità: favorevole al "counselling", qualità delle prove molto bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al follow up di 6 mesi: favorevole al "counselling", qualità delle prove molto bassa</p> <p>Numero di persone astinenti al follow up di 12 mesi: favorevole al "counselling", qualità delle prove bassa</p> <p>Negli studi inclusi non sono stati riportati esiti indesiderabile (es. eventi avversi)</p>	

trattamento <input checked="" type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda report di valutazione economica	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Si veda report di valutazione economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
--	--	--

Equità
 Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ● Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di due RCT (Danan et al.,2018, Brantley et al.,2019) e una revisione sistematica (Smith et al.,2019). Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi considerano interventi di counselling somministrati con modalità diverse (telefonico, video o vis a vis).</p> <p>Danan et al., 2018 ha riportato i risultati di un'analisi secondaria di un più ampio studio RCT, condotto negli Stati Uniti in una popolazione di veterani (n=2565). Lo studio aveva l'obiettivo di valutare se interventi proattivi per la cessazione al fumo, quali il counselling telefonico, producessero delle differenze per stato socio economico (SES). Lo studio ha mostrato che il livello di istruzione e il reddito non solo non incidono sull'intervento proattivo, ma che vi è un maggior effetto nella popolazione con minor livello di scolarizzazione (OR=3.5,95%CI=1.4,8.6) e in quella con reddito inferiore (<\$10.000; OR=2.2,95%CI=1.2,4.0).</p> <p>Brantley et al., 2019 esamina l'impatto dell'aumento della copertura assicurativa di Medicaid per gli interventi mirati alla cessazione del fumo in 8102 partecipanti (5369 adulti assistiti Medicaid, 1792 attuali fumatori, 941 che cercano di smettere) all'indagine del National Health Interview Survey del 2010 e del 2015. I dati della survey e le informazioni sulle politiche statali in materia di tabacco, cessazione e ammissibilità a Medicaid sono stati utilizzati per stimare modelli sull'uso di farmaci per la cessazione, sull'uso di counselling, sui tentativi di smettere e sul fumo attuale. Negli Stati in cui esiste copertura assicurativa per i farmaci per la cessazione del fumo ma non per gli interventi di counselling, i fumatori avevano meno probabilità di usufruirne e mostrano una riduzione dell'11,6% (IC95% 21,7% - 1,4%) nell'uso del counseling tra coloro che provano a smettere. Gli Stati che richiedono il counselling come condizione per ricevere i farmaci mostrano una riduzione del numero di fumatori pari al 12.8% (IC 95% da -23.8% a -1.8%).</p>	

	<p>Smith et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica con lo scopo di identificare gli elementi comportamentali degli interventi per la cessazione del fumo (SIC) utilizzati negli adulti anziani provenienti da gruppi di basso livello socioeconomico, nonché di esaminare il loro impatto sull'astinenza dal fumo e sulle variabili psicosociali. La revisione ha incluso 11 studi che mostrano che interventi comportamentali, su misura e multimodali, integrati nelle comunità locali potrebbero potenzialmente sostenere la cessazione al fumo tra i fumatori più anziani e svantaggiati. Nella maggioranza degli studi il "counselling" è in associazione alla farmacoterapia. Sebbene i dati per identificare l'ottimale SCI sono limitati, questa revisione mostra che il "counselling" comportamentale multimodale intensivo ha un impatto positivo sugli esiti per il fumo laddove utilizzi incentivi e facilitatori tra pari, sia fornito in una comunità e adattato alle esigenze individuali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Brantley EJ, Greene J, Bruen BK, Steinmetz EP, Ku LC. Policies affecting Medicaid beneficiaries' smoking cessation behaviors. <i>Nicotine and Tobacco Research</i>. 2019;21(2):197-204.</p> <p>-Danan ER, Fu SS, Clothier BA, Noorbaloochi S, Hammett, PJ, Widome R, Burgess DJ. The equity impact of proactive outreach to smokers: analysis of a randomized trial. <i>American Journal of Preventive Medicine</i> 2018;55(4):506-516.</p> <p>-Smith P, Poole R, Mann M, Nelson A, Moore G, Brain K. Systematic review of behavioural smoking cessation interventions for older smokers from deprived backgrounds. <i>BMJ Open</i> 2019;9(11):e032727.</p>	
--	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>Accettabilità misurata come drop-out</p> <p>Dei 5 RCT, provenienti dall'aggiornamento della ricerca, 4 riportavano il numero di abbandoni. I risultati sono sintetizzati nella SoF di seguito riportata.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th>Rischio con informazione e medica</th> <th>Rischio con counselling</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Drop-out</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.15 (0.94 a 1.40)</td> <td rowspan="2">2450 (4 RCT)1,2,3,4</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassaa,b,c,d</td> </tr> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <td>382 per 1.000</td> <td>440 per 1.000 (360 a 535)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1.Skov-Ettrup, L. S., Dalum, P., Bech, M., Tolstrup, J. S.. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. <i>Addiction</i> (Abingdon, England); 2016.</p> <p>2.Klemperer, E. M., Hughes, J. R., Solomon, L. J., Callas, P. W., Fingar, J. R.. Motivational, reduction and usual care interventions for smokers who are not ready to quit: a randomized controlled trial. <i>Addiction</i> (Abingdon, England); 2017.</p> <p>3.Cook, J. W., Collins, L. M., Fiore, M. C., Smith, S. S., Fraser, D., Bolt, D. M., Baker, T. B., Piper, M. E., Schlam, T. R., Jorenby, D., et al. Comparative effectiveness of motivation</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con informazione e medica	Rischio con counselling	Drop-out	Popolazione in studio		RR 1.15 (0.94 a 1.40)	2450 (4 RCT)1,2,3,4	⊕○○○ Molto bassaa,b,c,d	382 per 1.000	440 per 1.000 (360 a 535)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove										
	Rischio con informazione e medica	Rischio con counselling																
Drop-out	Popolazione in studio		RR 1.15 (0.94 a 1.40)	2450 (4 RCT)1,2,3,4	⊕○○○ Molto bassaa,b,c,d													
	382 per 1.000	440 per 1.000 (360 a 535)																

phase intervention components for use with smokers unwilling to quit: a factorial screening experiment. *Addiction* (Abingdon, England); 2016.

4. Byaruhanga, J., Paul, C. L., Wiggers, J., Byrnes, E., Mitchell, A., Lecathelinais, C., Bowman, J., Campbell, E., Gillham, K., Tzelepis, F. The short-term effectiveness of real-time video counselling on smoking cessation among residents in rural and remote areas: an interim analysis of a randomised trial. *Journal of substance abuse treatment*; 2021.

Abbassato di un livello per rischio alto rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 2 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 4 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 4 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio.

Abbassato di due livelli per elevata eterogeneità. I2:73%

Abbassato di un livello per eterogeneità del tipo di intervento e di controllo.

Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che include sia danni che benefici apprezzabili

Aderenza al trattamento

Tzelepis et al., 2019 ha riportato i dati di una revisione sistematica avente anche l'obiettivo di misurare l'aderenza e la soddisfazione del counselling erogato tramite videoconferenza per la cessazione al fumo. L'aderenza è stata misurata come numero di sessioni completate e loro durata. Sono stati inclusi 2 studi per un totale di 615 partecipanti. In uno studio non sono state trovate differenze nel numero medio di sessioni di counselling tra il gruppo assegnato a video counselling e quelli che erano stati assegnati a counselling on line (MD -0,20, IC 95% da -0,45 a 0,05; 566 partecipanti). Anche nel secondo studio non vi era differenza tra i partecipanti che avevano completato tutte le sessioni nel braccio video (66,7%) o telefonico (59.1%) (RR 1,13; IC95% da 0,71 a 1,79; 43 partecipanti).

Zvolska et al., 2020 ha sintetizzato narrativamente l'accettabilità degli interventi di counselling nella popolazione di pazienti con tubercolosi, considerando 36 studi, di cui 8 RCT. L'accettabilità è stata misurata come fattore che facilita la cessazione al fumo, ovvero il suo inverso quale barriera. Tra i fattori che favoriscono maggiormente la cessazione del fumo nei pazienti affetti da tubercolosi, oltre agli interventi motivazionali ripetuti, vi sono le sessioni di counselling personalizzato inseriti nei percorsi di cura per la tubercolosi.

Lo studio RCT di de Dios et al., 2019 ha misurato l'accettabilità di un intervento di counseling associato a interventi di tipo più culturale rispetto a interventi di tipo educativo per smettere di fumare in una comunità latino-americana in USA. I partecipanti allo studio sono stati 22, di cui il 60% maschi. Al termine dello studio è stato chiesto di assegnare un punteggio da 1 (estremamente insoddisfatto) a 5 (altamente soddisfatto) relativo alla soddisfazione circa gli interventi ricevuti. Tutti i partecipanti, inclusi i soggetti assegnati all'intervento di counselling, hanno riportato alti punteggi, con una media di 4.80, (SD = .402)

Bibliografia

-de Dios MA, Cano MÁ, Vaughan EL, Childress SD, McNeel MM, Harvey LM, Niaura RS. A pilot randomized trial examining the feasibility and acceptability of a culturally tailored and adherence-enhancing intervention for Latino smokers in the US. *PloS One* 2019;14(1), e0210323.

-Tzelepis F, Paul CL, Williams CM, Gilligan C, Regan T, Daly J et al. Real-time video counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue

-Zvolska K, Pankova A, Nohavova I, Huque R, Elsey H, Boeckmann M et al. A narrative review of facilitators and barriers to smoking cessation and tobacco-dependence treatment

	in patients with tuberculosis in low-and middle-income countries. Tobacco induced diseases 2020;18.10. Art. No.: CD012659.DOI: 10.1002/14651858.CD012659.pub2.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di una revisione sistematica (van Wijk et al.,2019) e uno studio RCT (Schulte et al.,2016). Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi considerano la fattibilità di interventi di counselling di vario tipo (telefonico, video o vis a vis).</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il "counselling" è considerato inefficace · Le persone con basso SES vivono mediamente in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Scarsa capacità di rimanere in trattamento legata ad una bassa autostima che si evidenzia con l'alto numero di abbandoni del trattamento. <p>Lo studio di Schulte et al.,2016 è un RCT condotto su 39 pazienti fumatori ricoverati in un ospedale universitario; lo studio aveva come l'obiettivo primario di esaminare la fattibilità e l'accettabilità di un intervento di counselling (n=17) rispetto a un intervento informativo (n=22). Gli autori riportano i dati relativi alla soddisfazione espressa dai pazienti quale esito di fattibilità dell'intervento. La soddisfazione dell'intervento di counselling è stata misurata mediante una scala Likert a 5 passi (1- estremamente insoddisfatto; 5-altamente soddisfatto) e il punteggio medio di soddisfazione è stato 4.13 (SD = 1.02), mentre quello relativo alla durata dell'intervento è stato di 4.19 (SD = 1.17). Un paziente ha espresso il desiderio di avere altre sessioni di counselling e un altro di avere sessioni più lunghe. Gli autori concludono che l'intervento con counselling sia pertanto altamente fattibile considerata l'alta soddisfazione.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Schulte DM, Duster M, Warrack S, Valentine S, Jorenby D, Shirley D, Safdar N. Feasibility and patient satisfaction with smoking cessation interventions for prevention of healthcare-associated infections in inpatients. Substance abuse treatment, prevention, and policy 2016;11(1), 1-9.</p>	

	<p>-van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine. 2019;123:143-51.</p>	
--	---	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente e no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante e incertezza o variabilità	Probabilmente e importante incertezza o variabilità	Probabilmente e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente e ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente e aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente e no	Probabilmente e sì	Sì		Varia	Non lo so

		GIUDIZI					
FATTIBILITÀ	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare l'intervento di counselling rispetto alla sola informazione di tipo medico. [Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove].

Giustificazione

Pur tenendo conto della bassa qualità delle prove, dovuta principalmente alla mancata generalizzabilità dei risultati dovuta all'eterogeneità degli interventi messi a confronto in termini di modalità di erogazione e intensità, il Panel esprime una raccomandazione forte considerando che gli studi identificati non hanno evidenziato effetti indesiderabili, a fronte di evidenti effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico.

L'intervento risulta inoltre essere fattibile e accettabile.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Gli studi disponibili suggeriscono di associare al trattamento farmacologico un counselling strutturato, multisessione, che si dimostra più efficace di un semplice intervento di informazione medica. Le caratteristiche di questo intervento presuppongono una formazione specifica, le cui caratteristiche tecniche – in termini di durata e qualità – costituiscono fattori di successo del percorso di cura. Si raccomanda perciò di implementare il counselling strutturato, integrato col trattamento farmacologico, come parte fondamentale del trattamento.

Monitoraggio e valutazione

Si consigliano interventi di monitoraggio degli eventi formativi sul counselling strutturato e delle loro ricadute in termini di reale trasferimento delle competenze alla pratica clinica, valutando anche l'efficacia sui percorsi di cessazione dal fumo.

Priorità della ricerca

Sarebbe auspicabile la conduzione di studi che confrontano la semplice informazione di tipo medico con vari modelli di counselling strutturato (in termini di numero di sessioni e durata) per la definizione di percorsi di counselling più efficaci, oltre che più facilmente trasferibili nella pratica clinica.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il Counselling rispetto alla sola informazione medica?

Autori: Cruciani F, Amato L

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	counselling	informazione medica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di astinenti al più lungo follow-up

15 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}	studi randomizzati	serio ^a	serio ^b	serio ^c	non importante	nessuno	488/3426 (14.2%)	267/3075 (8.7%)	RR 1.89 (1.49 a 2.40)	77 più per 1.00 0 (da 43 più a 122 più)	⊕⊕ ⊕⊙ Molto bassa	Critica
---	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	------------------	-----------------	------------------------------	--	-------------------------	---------

Numero di astinenti al più lungo follow-up - Popolazione generale

8 ^{1,2,3,4,5,7,12,15}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	235/271 (10.3%)	106/1931 (5.5%)	RR 1.86 (1.36 a 2.56)	47 più per 1.00 0 (da 20 più a 86 più)	⊕ ⊕⊙ ⊙ Bassa	Critica
--------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	---	-----------------------	---------

Numero di astinenti al più lungo follow-up - Popolazione con comorbidità

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	counseling	informazione medica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
6 ^{6,8,9,10,13,14}	studi randomizzati	serio ^e	serio ^f	serio ^c	non importante	nessuno	170/489 (34.8%)	74/467 (15.8%)	RR 2.12 (1.42 a 3.16)	177 più per 1.000 (da 67 più a 342 più)	⊕⊙ ⊕⊙ Molto bassa	Critica

Numero di astinenti (follow up: 6 mesi)

9 ^{1,3,4,7,8,9,10,12,14}	studi randomizzati	serio ^g	serio ^h	serio ^c	non importante	nessuno	240/2071 (11.6%)	115/1945 (5.9%)	RR 2.03 (1.42 a 2.89)	61 più per 1.000 (da 25 più a 112 più)	⊕⊙ ⊕⊙ Molto bassa	Critica
-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	------------------	-----------------	---------------------------------	--	-------------------------	---------

Numero di astinenti (follow up: 12 mesi)

6 ^{1,3,6,11,13,15}	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	254/1518 (16.7%)	172/1058 (16.3%)	RR 1.44 (1.21 a 1.71)	72 più per 1.000 (da 34 più a 115 più)	⊕ ⊕⊙ ⊙ Bassa	Critica
-----------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	-----------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla sequenza di randomizzazione in 1 studio, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 1 studio, per la cecità dei valutatori di esito in 3 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 6 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 13 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 7 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi.

- b. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:54%
- c. Abbassato di un livello per eterogeneità del tipo di intervento e di controllo.
- d. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità dei valutatori di esito in 1 studio e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 3 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 7 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 5 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio.
- e. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla sequenza di randomizzazione in 1 studio, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 1 studio, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 3 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 5 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio.
- f. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:58%
- g. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla cecità dei valutatori di esito in 1 studio e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 4 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 8 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 5 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 1 studio.
- h. Abbassato di un livello per moderata eterogeneità. I²:59%
- i. Abbassato di un livello per rischio alto rispetto alla sequenza di randomizzazione in 1 studio, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 1 studio, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi e per incompletezza dei dati per gli esiti in 2 studi. Rischio non chiaro rispetto alla sequenza di randomizzazione in 3 studi, per occultamento dell'assegnazione dei bracci sperimentali in 5 studi, per la cecità dei valutatori di esito in 2 studi.

Bibliografia

1. Skov-Ettrup, L. S., Dalum, P., Bech, M., Tolstrup, J. S. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction* 2016.
2. Scheffers-van Schayck, T., Otten, R., Engels, R., Kleinjan, M. Proactive Telephone Smoking Cessation Counseling Tailored to Parents: results of a Randomized Controlled Effectiveness Trial. *International journal of environmental research and public health* 2019.
3. Klemperer, E. M., Hughes, J. R., Solomon, L. J., Callas, P. W., Fingar, J. R. Motivational, reduction and usual care interventions for smokers who are not ready to quit: a randomized controlled trial. *Addiction* 2017.
4. Cook, J. W., Collins, L. M., Fiore, M. C., Smith, S. S., Fraser, D., Bolt, D. M., Baker, T. B., Piper, M. E., Schlam, T. R., Jorenby, D., et al. Comparative effectiveness of motivation phase intervention components for use with smokers unwilling to quit: a factorial screening experiment. *Addiction* 2016.
5. Byaruhanga, J., Paul, C. L., Wiggers, J., Byrnes, E., Mitchell, A., Lecathelinais, C., Bowman, J., Campbell, E., Gillham, K., Tzelepis, F. The short-term effectiveness of real-time video counselling on smoking cessation among residents in rural and remote areas: an interim analysis of a randomised trial. *Journal of substance abuse treatment* 2021.
6. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, Ockene IS, Merriam P, Barrett S, et al.. Smoking cessation and severity of disease: The coronary artery smoking intervention study. *Health Psychology*; 1992.
7. Weissfeld JL, Holloway JL. Treatment for cigarette smoking in a Department of Veterans Affairs outpatient clinic. *Archives of Internal Medicine*; 1991.
8. Thankappan KR, Mini GK, Daivadanam M, Vijayakumar G, Sarma PS, Nichter M.. Smoking cessation among diabetes patients: results of a pilot randomized controlled trial in Kerala, India. *BMC Public Health*; 2013.
9. Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM.. The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *International Journal of the Addictions*; 1991.
10. Henrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al.. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010.
11. Henrikus DJ, Lando HA, McCarty MC, Klevan D, Holtan N, Huebsch JA, et al.. The TEAM project: the effectiveness of smoking cessation interventions with hospital patients.. *Preventive Medicine* 2005.
12. Glasgow RE, Whitlock EP, Eakin EG, Lichtenstein E.. A brief smoking cessation intervention for women in low-income planned parenthood clinics.. *American Journal of Public Health* 2000.

13. Dornelas EA, Sampson RA, Gray JF, Waters D, Thompson PD. A randomized controlled trial of smoking cessation counseling after myocardial infarction. *Preventive Medicine* 2000.
14. Chen J, Chen Y, Chen P, Liu Z, Luo H, Cai S. Effectiveness of individual counseling for smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2014.
15. Alexandre i Martí E, Casanova Matutano MA, Mitjans Lafont J, Sanchez Monfort J, Sanmartín Almenar A. Clinical trial of two tobacco use cessation interventions in primary care [Ensayo clínico de dos intervenciones de deshabituación tabáquica en atención primaria]. *Atención Primaria* 1998.

Report di valutazione economica

Matteo Ruggeri

Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica e la qualità delle cure – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo è molto ricca ed eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e tengono conto della conoscenza scientifica e dei trattamenti approvati e/o utilizzati all'epoca della relativa pubblicazione.

Inoltre, molti studi prendono in considerazione differenti strategie di trattamento che, in molti casi, combinano interventi terapeutici con interventi di counselling e di tipo comportamentale forniti da diversi professionisti sanitari (medico, infermiere, farmacista...). Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano. Per questi motivi si rende necessario condurre un'analisi ad hoc.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di condurre un'analisi economica dei trattamenti di counselling in confronto con l'offerta di brevi informazioni da parte del medico per la cessazione dal fumo. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze. Sono inoltre stimati i costi inerenti il contesto italiano.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

6. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
7. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
8. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
9. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale. (1-3)
10. Anche sulla base delle evidenze estrapolate nella revisione della letteratura, si procede ad una stima dei costi inerenti il contesto italiano.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori che hanno deciso di smettere

Intervento: counseling individuale o di gruppo

Comparatore: informazioni di tipo medico

Outcomes: cost/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche "piene", ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: pubmed, embase, econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (1-3) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

4. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
5. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
6. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Analisi dei costi

L'analisi dei costi ha l'obiettivo di stimare le risorse necessarie in un contesto italiano. L'analisi tiene conto delle informazioni reperite nella revisione della letteratura, relativamente al personale coinvolto, al numero di visite ed alle tecnologie utilizzate. Viene considerata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, sia per quanto riguarda l'identificazione e la remunerazione delle risorse utilizzate, sia per quanto riguarda la misurazione dell'impegno dei professionisti coinvolti in termini di visite e durata delle stesse.

La valorizzazione monetaria delle visite di counselling viene effettuata utilizzando il tariffario delle prestazioni ambulatoriali ed una stima del costo/ visita del medico di medicina generale.

Nel caso del coinvolgimento dell'infermiere, viene ipotizzata una visita della durata di 15 minuti tariffata utilizzando il costo orario medio reperito da fonti ISTAT.

Altre figure professionali, che pure in letteratura vengano considerate (s.: psicologo, farmacista, allied professionals, physician assistant), non vengono incluse nell'analisi in quanto non attualmente coerenti con il contesto italiano.

Risultati

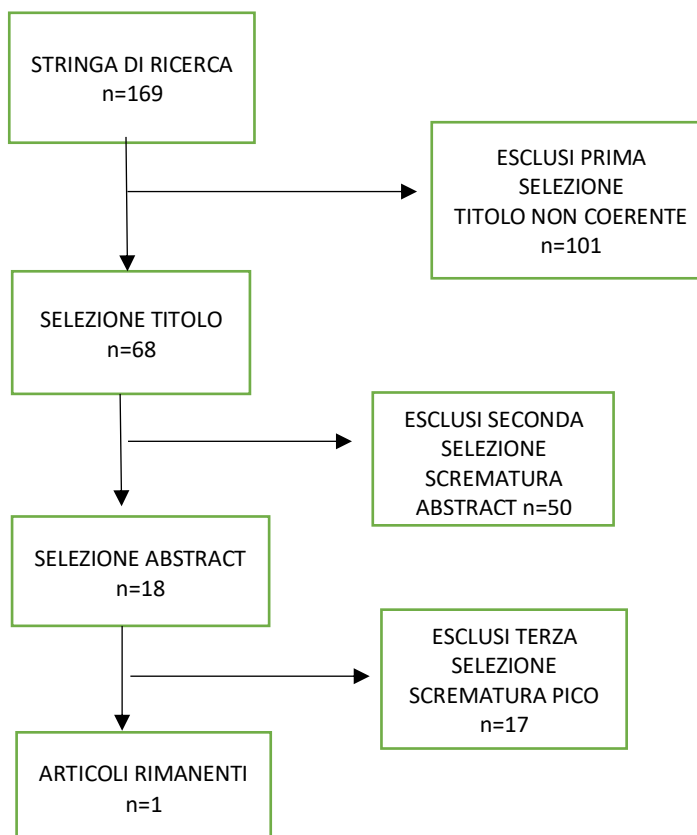
Estrapolazione delle evidenze

La ricerca ha dato come risultato (dopo l'eliminazione dei duplicati) l'estrapolazione di 169 lavori. Di questi, 101 sono stati eliminati dopo la lettura del titolo perché revisioni sistematiche della letteratura o trial clinici non recanti stime dei costi o perché case reports.

Dei 68 rimanenti, 50 sono stati esclusi dopo la lettura dell'abstract in quanto non riportanti dati di tipo economico o perché non riportavano risultati relativi al counseling

Dei 18 rimasti, ne sono stati eliminati 17 dopo la lettura del full text in quanto non coerenti con il PICO model. La figura 1. Riporta la PRISMA flow chart relativa al processo di selezione dei lavori inclusi nell'analisi.

Figura 1. Flow chart revisione della letteratura analisi dei costi



Descrizione delle evidenze estrapolate

Lo studio di Shearer et al 2006 (4) ha confrontato diversi tipi di counseling, face – to – face (counseling telefonico, intervento di counseling intensivo), interventi basati su telemedicina (Quitline), comprendendo fra questi anche quelli in cui l'intervento viene combinato con un trattamento farmacologico di supporto. Gli studi dimostrano che tutti gli interventi sono costo efficaci rispetto all'offerta di brevi indicazioni da parte del medico.

Lo studio, basandosi su una revisione sistematica delle evidenze di efficacia, confronta i costi e l'efficacia delle diverse strategie. L'approccio utilizzato prevede una analisi "stepwise", sicché i diversi interventi vengono valutati e confrontati tenendo conto dell'intensità e della progressiva complessità. (3)

Per questo, l'alternativa "nessun intervento" è confrontata con brevi consigli da parte del medico. Quest'ultimo intervento è confrontato con il counseling telefonico e via via, si aggiunge al counseling anche il trattamento (Bupropione e Vareniclina). Ai fini di questa revisione, è stato considerato il confronto fra counseling telefonico ed il brief advice. Da questo punto di vista il counseling è risultato essere dominante, grazie ai minori costi ed al guadagno di QALYs risultante dal confronto con i brevi consigli da parte del medico. (3) La tabella 1. Riporta i principali risultati dello studio

Tabella 1. Risultati principali. Fonte Shearer et al. (2006)

Intervention	Quit rate less 4% natural quit rate	Incremental quit rate (IQR)	Cost of recommended treatment (n=100)	Incremental costs (IC)	ICER (IC/(IQR*100))
NRT					
Brief physician advice	2%		\$3,820	–	–
Telephone counselling	5%	3%	\$3,029	-\$791	Dominant
NRT with counselling	13%	8%	\$41,163	\$38,134	\$4,767
NRT with proactive counselling	23%	10%	\$42,668	\$1,505	\$151
NRT+Bup with counselling ^a	15%	2%	\$69,842	\$28,679	\$14,340
Bupropion					
Brief physician advice	2%		\$3,820	–	–
Telephone counselling	5%	3%	\$3,029	-\$791	Dominant
Bupropion with counselling	15%	10%	\$35,278	\$32,249	\$3,225
Bupropion plus proactive TC	28%	13%	\$36,783	\$1,505	\$116
NRT+Bup with counselling ^b	15%	-0.8%	\$69,842	\$34,564	Dominated

Notes:

(a) Compared with NRT plus counselling.

(b) Compared with bupropion plus counselling.

2006 VOL. 30 NO. 5

AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

431

Valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze

Come mostrato nella tabella 2. La qualità delle evidenze riportate è di livello medio alto, con uno score medio dell'71%.

In questo caso, rispetto ai reporting standards suggeriti dalla checklist CHEERS, lo studio non riporta sufficienti informazioni rispetto al metodo di stima delle preferenze e degli outcomes. Inoltre i costi non sono associati a misure di assorbimento fisico delle risorse e l'analisi di sensibilità è stata condotta con un approccio deterministico invece che probabilistico (Tabella 2).

In riferimento alla generalizzabilità delle evidenze (Tabella 3) è da considerare come la differenza nei setting di riferimento dei lavori selezionati, l'assenza di una analisi stocastica, dell'utilizzo dei QALYs e dell'assenza di misure di assorbimento delle risorse, non consente di considerare lo studio né generalizzabile né adattabile alla realtà italiana, secondo i criteri stabiliti.

Tabella 2. Checklist CHEERS STUDIO Shearer et al. (2006)

SECTION/ITEM	YES/NO
TITLE AND ABSTRACT	
TITLE	Yes
ABSTRACT	Yes
INTRODUCTION	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	Yes
METHODS	
TARGET POPULATION AND GROUPS	Yes
SETTING AND LOCATION	Yes

STUDY PERSPECTIVE	Yes
COMPARATORS	Yes
TIME HORIZON	Yes
DISCOUNT RATES	NA
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	Yes
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	Yes
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	No
ESTIMATING RESOURCES AND COST	No
CURRENCY AND CONVERSION	No
CHOICE OF MODEL	No
ASSUMPTIONS	Yes
ANALYTIC METHODS	Yes
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	Yes
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	Yes
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	No
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	No
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	No
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	Yes
CONFLICT OF INTEREST	Yes
TOTAL	71%

Tabella 3. Valutazione della generalizzabilità, Shearer et al. (2006)

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES/NO
multicenter study (only for trial based)	NO
context and description of the alternatives	YES
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	NO
adoption of a broad study perspective	YES
clinical and cost data referring to the entire population	YES
preference data relevant to the study population	NO
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	YES
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	NO
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	NO
reporting of epidemiology (if relevant)	Na

reported source of utility data	YES
separate reporting of resources and unit costs	NO
RESULT	CONTEXT SPECIFIC

Analisi dei costi

Lo studio delle evidenze di letteratura ha consentito di identificare il disegno di tre programmi di counselling che possono essere adattati al contesto italiano. Il primo attiene al coinvolgimento del solo medico di medicina generale con 2 visite al mese per un totale di €24 annui. Non è possibile in questa sede identificare scenari diversi a seconda dell'utilizzo del tipo di tecnologia o materiali con cui il programma di counselling viene messo in atto, data la mancanza di dati a disposizione. Per questo motivo si è ipotizzata una tariffa forfettaria di 2 € a visita, rappresentativa del consumo di risorse dovuto a call telefonico o ad utilizzo di piattaforma informatica o alla distribuzione di materiali informative.

Nel secondo caso si ipotizza un coinvolgimento del medico di medicina generale all'inizio del programma, alla fine e dopo sei mesi dall'inizio per un totale di 3 visite annue. A ciò si aggiunge una attività di counselling effettuata dall'infermiere in un setting territoriale per un totale di 24 visite annue.

Nel terzo caso si ipotizza in un setting ambulatoriale di effettuare 24 visite specialistiche l'anno tariffate coerentemente con il prontuario delle prestazioni ambulatoriali il cui valore comprende sia il personale che l'utilizzo del materiale.

La tabella 4. mostra i risultati dell'analisi dei costi nel contesto italiano. Dalle evidenze si evince come il programma meno costoso sia quello che prevede il coinvolgimento dell'infermiere che affianca il medico di medicina generale. Il più costoso è invece quello che prevede che le attività di counseling avvengano in un setting ambulatoriale e vengano remunerate considerando la tariffa delle visite specialistiche prevista dal tariffario nazionale delle prestazioni ambulatoriali (€ 20,66).

Tabella 4. Analisi dei costi di differenti programmi di counselling nel contesto italiano

Risorse	MMG [^]			infermiere [^]			visita ambulatoriale*		
	risorse	tariffa	totale	risorse	tariffa	totale	risorse	tariffa	totale
utilizzo dispositivi/materiali	24	€ 2,00	€ 48,00	24	€ 2,00	€ 48,00	na	na	na
personale medico	24	€ 13,00	€ 312,00	3	€ 13,00	€ 39,00	24	€ 20,66	€ 495,84
personale di assistenza	0	0	-	24	€ 8,50	€ 204,00	na	na	na
TOTALE			€ 360,00			€ 291,00			€ 495,84

*le risorse identificate riguardano il numero di visite annuali e la tariffa è quella relativa alla prestazione ambulatoriale come da tariffario nazionale

[^] le risorse identificate riguardano le visite ipotizzando una durata di 30 minuti ciascuna

Bibliografia

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health*. 2013 Mar-Apr;16(2):e1-5. Doi: 10.1016/j.jval.2013.02.010.
2. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Spring;21(2):165-71.
3. Ruggeri M, Manca A, Coretti S, Codella P, Iacopino V, Romano F, Mascia D, Orlando V, Cicchetti A. Investigating the Generalizability of Economic Evaluations Conducted in Italy: A Critical Review. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):709-20. Doi: 10.1016/j.jval.2015.03.1795.
4. Shearer J, Shanahan M. Cost effectiveness analysis of smoking cessation interventions. *Aust N Z J Public Health*. 2006 Oct;30(5):428-34. doi: 10.1111/j.1467-842x.2006.tb00458.x.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sul counselling individuale o di gruppo.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica relative al quesito *“Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l’efficacia di offrire counselling individuale o di gruppo, rispetto al fornire esclusivamente informazioni di tipo medico?”* ha avuto la durata di 2 settimane, dal 2 al 16 maggio 2022.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica sulla seguente raccomandazione e indicazione di buona pratica clinica:

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare l’intervento di counselling individuale o di gruppo rispetto alla sola informazione di tipo medico. [Raccomandazione forte a favore dell’intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 1 stakeholder, appartenente ad Associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini, ha risposto al questionario. La tabella sotto riporta il grado di accordo espresso dallo stakeholder per ciascuna domanda del questionario.

Tabella 1. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	5

*Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 4 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d’accordo”, (5) “completamente d’accordo”.

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, è ragionevole utilizzare un intervento di counselling individuale o di gruppo. [Indicazioni di buona pratica clinica]

Sulle Indicazioni di buona pratica è stato inserito un commento consultabili al link di seguito indicato.

Il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni e le indicazioni di buona pratica clinica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

COUNSELLING (Modalità e sessioni)

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, quale modalità (incontri in presenza, quit-line, contatti a distanza telefonici o videochiamata) e intensità (numero e durata) delle sessioni di counselling è più efficace?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico, formulato seguendo l'approccio PICO, sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Consumatori di tabacco o nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Intervento: counselling individuale e di gruppo con modalità e intensità diverse

Modalità di somministrazione dell'intervento: Face-to-face, telefono, via Web/computer, SMS, App, Video (statico o interattivo), Audio, Interactive voice response, Quitline, Email, proattivo, reattivo.

Nell'intervento proattivo l'operatore chiama il fumatore preso in carico per offrirgli sostegno, intendendo questa attività come parte integrante del trattamento offerto al fumatore. Nell'intervento reattivo, il fumatore o un suo familiare o conoscente contattano un numero verde o un servizio deputato al trattamento del tabagismo al fine di ricevere informazioni e consigli

Intensità dell'intervento: Durata dell'intervento (i.e. time tra la prima e ultima sessione (settimane); durata media di ogni sessione offerta (minuti); numero di sessioni offerte.

Confronto: tra di loro

Esiti: Numero di persone astinenti (follow up \geq 6 mesi) misurata come astinenza continua o prolungata, attraverso validazione biochimica o autoriportata, Numero di persone che abbandonano il trattamento (qualsiasi follow up), eventi avversi

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.

Strategia di ricerca

Cochrane Library (issue 9, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #3 (smoking* or smoker* or tabacco* or nicotin* or cigar* or cigs) near/2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*) :ti,ab
- #4 (antismok* or (anti next smok*)):ti,ab
- #5 #1 OR #2 OR #3
- #6 MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees
- #7 counseling:ti,ab
- #8 ((client or person) NEAR/2 (cent* or orient*)):ti,ab
- #9 (non-directive or (non NEXT directive) or nondirective):ti,ab
- #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 #5 AND #10 with Publication Year from 2016 to present, in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL (November 04, 2022)

- 1 smoking cessation/ or "tabacco use cessation"/
- 2 ((smoking* or smoker* or tabacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*)):ti,ab.
- 3 (antismok* or anti-smok*).tw.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 exp Counseling/
- 6 counsel*.ti,ab.
- 7 ((client or person) adj (cent* or orient*)):ti,ab.

8 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
 9 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 11 4 and 10
 12 randomized controlled trial.pt.
 13 controlled clinical trial.pt.
 14 random*.ab.
 15 placebo.ab.
 16 clinical trials as topic.sh.
 17 random allocation.sh.
 18 trial.ti.
 19 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
 20 exp animals/ not humans.sh.
 21 19 not 20
 22 11 and 21
 23 limit 22 to yr="2016 -Current"

Embase (2022 November 04)

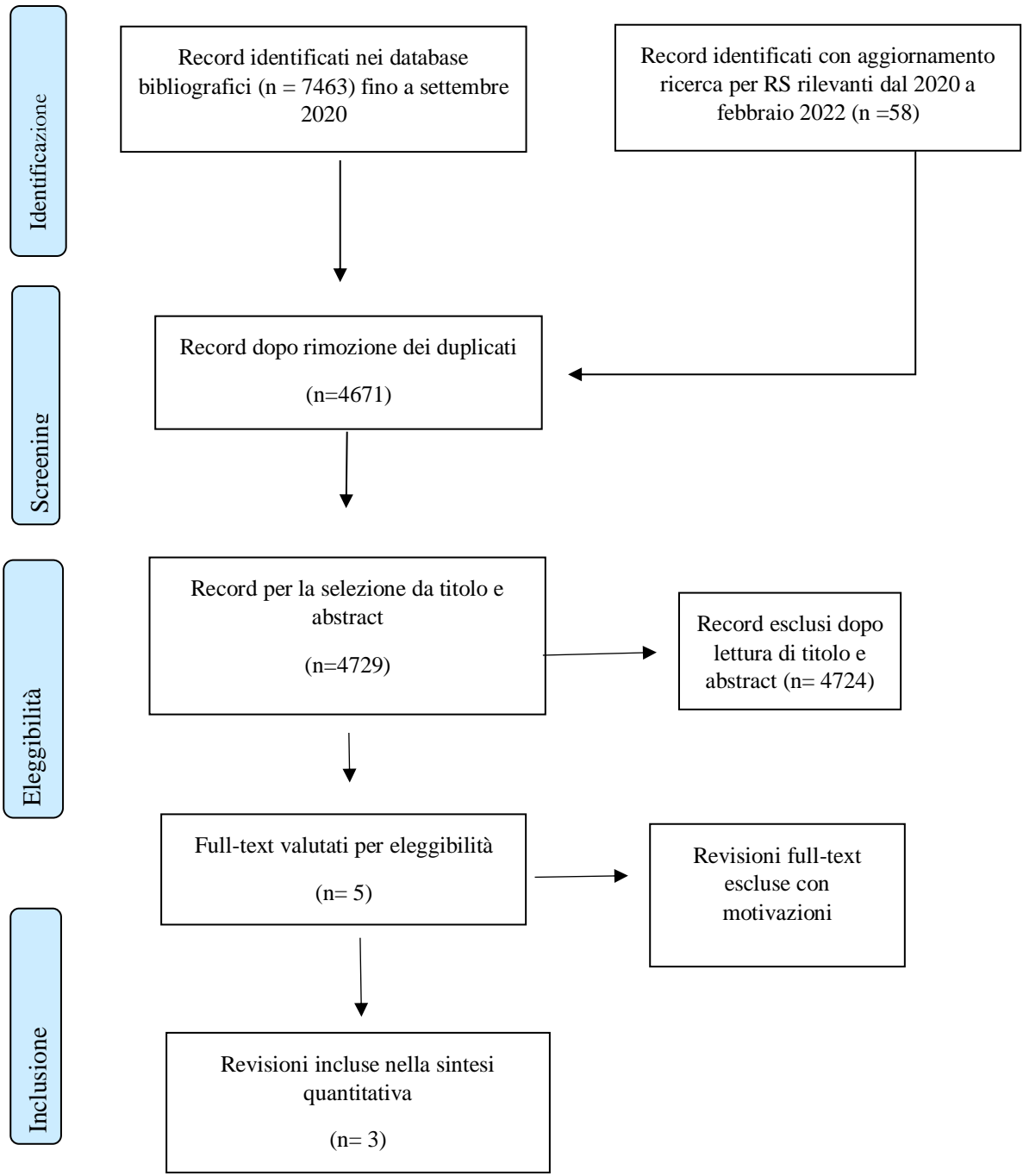
1 *smoking cessation/
 2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*))).ti,ab.
 3 (antismok* or anti-smok*).tw.
 4 1 or 2 or 3
 5 *counseling/
 6 counsel*.ti,ab.
 7 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
 8 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
 9 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 11 4 and 10
 12 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
 13 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
 14 12 or 13
 15 11 and 14
 16 limit 15 to yr="2016 -Current"

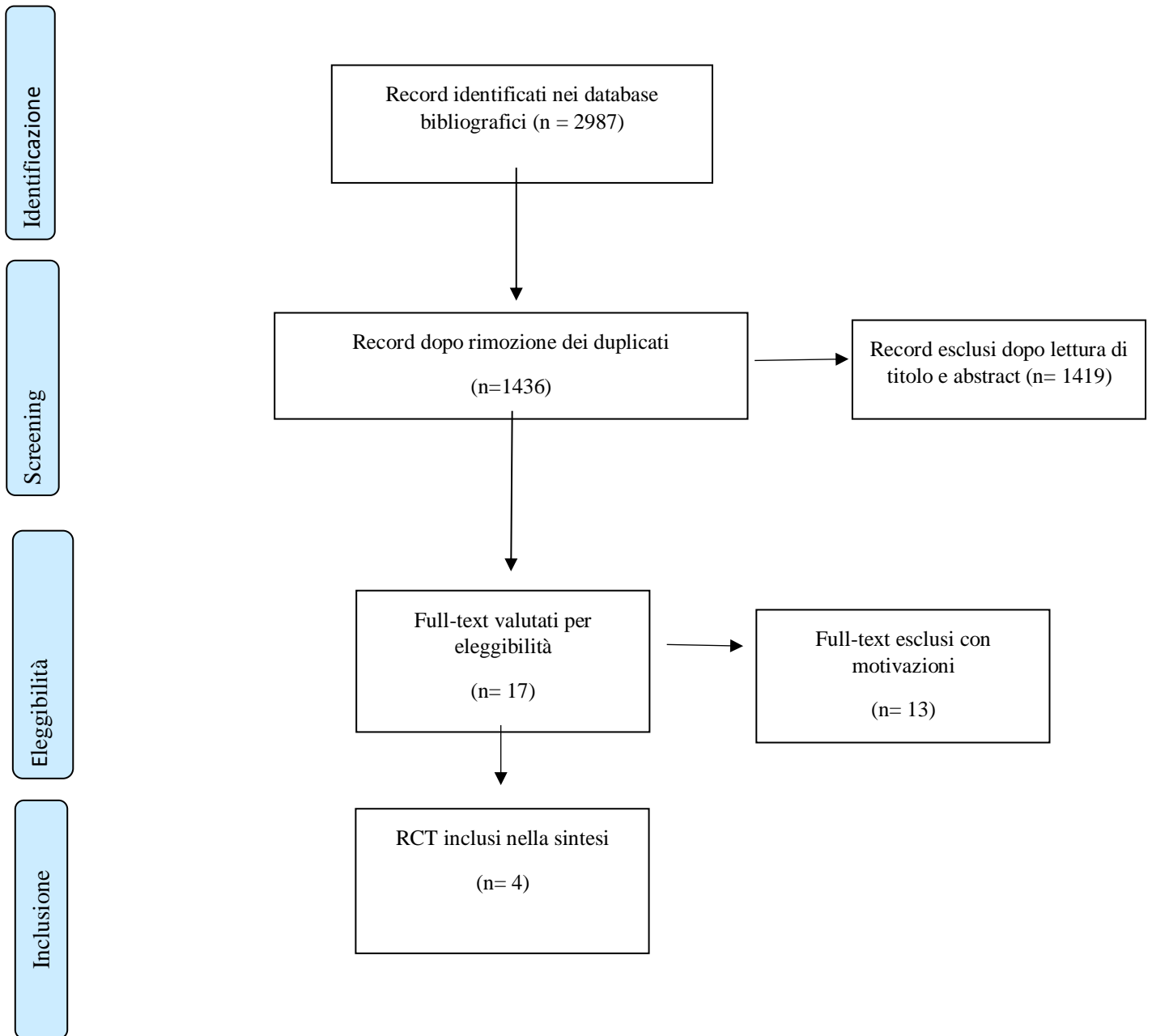
APA PsycInfo (October Week 4 2022)

1 exp Smoking Cessation/
 2 ((smoking* or smoker* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs) adj2 (quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstin*))).ti,ab.
 3 (antismok* or anti-smok*).tw.
 4 1 or 2 or 3
 5 *Counseling/
 6 counsel*.ti,ab.
 7 ((client or person) adj (cent* or orient*)).ti,ab.
 8 (non-directive or "non directive" or nondirective).ti,ab.
 9 (nonprescriptive or "non prescriptive" or non-prescriptive).ti,ab.
 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 11 4 and 10
 12 exp Clinical Trials/
 13 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
 14 12 or 13
 15 11 and 14
 16 limit 15 to yr="2016 -Current"

Processo di selezione degli studi

Revisioni Sistematiche





Studi esclusi e motivo di esclusione

Riferimento bibliografico	motivo di esclusione
Revisioni sistematiche	
Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordonez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, et al. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;1:CD013229.	Overview di revisioni sistematiche che include revisione sistematica inclusa (Lancaster 2017)
Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, Sutton AJ, Theodoulou A, Aveyard P. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jan 4;1:CD013229. doi: 10.1002/14651858.CD013229.pub2.	Revisione sistematica con obiettivi diversi
RCT	
Actrn. Real-time video counselling for smoking cessation in regional and remote areas. https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000514303 . 2017.	Protocollo di studio
Aleman A, Morello P, Colomar M, Llambi L, Berrueta M, Gibbons L, et al. Brief counseling on secondhand smoke exposure in pregnant women in Argentina and Uruguay. Internat J environ research public health. 2017;14(1).	Popolazione fumatori passivi
Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C, et al. The short-term effectiveness of real-time video counselling on smoking cessation among residents in rural and remote areas: an interim analysis of a randomised trial. J substance abuse treatment. 2021;131:108448.	Esito inferiore a 6 mesi
Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C, et al. Connectivity of Real-Time Video Counselling Versus Telephone Counselling for Smoking Cessation in Rural and Remote Areas: an Exploratory Study. International journal of environmental research and public health. 2020;17(8).	Esito non pertinente
Byaruhanga J, Tzelepis F, Paul C, Wiggers J, Byrnes E, Bowman J, et al. The short-term effectiveness of real-time video counseling on smoking cessation among smokers residing in regional and remote areas. Asia-pacific journal of clinical oncology Conference: hunter cancer research symposium 2018 Australia. 2018;14(Supplement 6):16.	Dati non estraibili
El Hajj MS, Kheir N, Al Mulla AM, Shami R, Fanous N, Mahfoud ZR. Effectiveness of a pharmacist-delivered smoking cessation program in the State of Qatar: a randomized controlled trial. BMC public health. 2017;17(1):215.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Kierstead EC, Harvey E, Sanchez D, Horn K, Abrams LC, Spielberg F, et al. A pilot randomized controlled trial of a tailored smoking cessation program for people living with HIV	Esito inferiore a 6 mesi

in the Washington, D.C. metropolitan area. BMC research notes. 2021;14(1):2.	
Mahapatra S, Panda R. Effectiveness of face-to-face counseling with follow-up in primary care settings in India. Tobacco Induced Diseases. 2018;16(Supplement 1):322.	Dati non estraibili
Rogers E, Friedes R, Jakes A, Grossman E, Link AR, Sherman S. Smoking cessation treatment for hospitalized smokers with serious mental illness: secondary analysis of a randomized controlled trial. Journal of general internal medicine. 2016;31(2):S398-S9.	Dati non estraibili
Rogers ES, Smelson DA, Gillespie CC, Elbel B, Poole S, Hagedorn HJ, et al. Telephone Smoking-Cessation Counseling for Smokers in Mental Health Clinics: a Patient-Randomized Controlled Trial. American J Preventive Medicine. 2016;50(4):518-27	Già incluso nella RS Matkin 2019
Sheikhhattari P, Apata J, Kamangar F, Schutzman C, O'Keefe A, Buccheri J, et al. Examining Smoking Cessation in a Community-Based Versus Clinic-Based Intervention Using Community-Based Participatory Research. Journal of community health. 2016;41(6):1146-52.	Tipo di esito non incluso nei criteri di inclusione
Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. Addiction (Abingdon, England). 2016;111(7):1257-66.	Già incluso nella RS Matkin 2019
Tzelepis F, Paul C, Wiggers J, Byrnes E, Byaruhanga J, Mitchell A, et al. The long-term effectiveness of real-time video counseling for smoking cessation among regional and remote residents. Asia-pacific journal of clinical oncology Conference: hunter cancer research symposium 2018 Australia. 2018;14(Supplement 6):10.	Dati non estraibili

Sintesi delle caratteristiche generali degli studi

Revisioni sistematiche					
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Numero studi inclusi nella RS (n°)	Confronti considerati
Lancaster et al.,2017 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL); MEDLINE (via OVID); EMBASE (via OVID); PsycINFO (via OVID) Data della ricerca: Maggio 2016	Fumatori di tabacco adulti	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up a partire da 6 mesi Setting: Centi di cure primarie, ospedale, comunità, cliniche	49 RCT (circa 19.000 partecipanti)	Counselling versus intervento minimo Counselling più intensivo versus counselling meno intensivo Confronti tra differenti approcci di counselling
Matkin et al.,2019 RS Cochrane	Cochrane Tobacco Addiction Group Specialised Register; World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ClinicalTrials.gov Data della ricerca: Luglio 2018	Fumatori di tabacco adulti	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up da 6 mesi in su. Setting: Clinico	104 RCT (111.653)	Interventi di counselling telefonico, proattivo o reattivo, vs no counselling via telefono o altre modalità o strategie di counselling telefonico. 1. studi che includono interventi per utenti di helpline/quitline (n° studi=19): 14 studi hanno valutato chiamate proattive verso fumatori che hanno contattato la quitline, con un numero di chiamate variabili. Gruppo di controllo rappresentato da invio di materiale self-help, trattamento standard, alcune forme di counselling, 5 studi hanno valutato diverse forme di counselling 2. studi che includono interventi per fornire l'accesso alle quitline (n° studi=3) 3. studi con interventi di counselling proattivo (non utenti di quitline) (n° studi=65)
Tzelepis et al.,2019 RS Cochrane	Cochrane Tobacco Addiction Group Specialised	Fumatori adulti	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up da 6 mesi in su.	2 RCT (615)	Counselling somministrato via video in tempo reale rispetto a counselling telefonico

	Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, PubMed PsycINFO Embase Data della ricerca: agosto 2019		Adesione all'intervento (ad es. numero di sessioni completate) e la durata. Soddisfazione, verso l'intervento. Setting:Qualsiasi		
--	--	--	---	--	--

Bibliografia

-Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(3).

-Matkin W, Ordóñez-Mena JM, Hartmann-Boyce J. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(5)

-Tzelepis F, Paul CL, Williams CM, Gilligan C, Regan T, Daly J, et al. Real-time video counselling for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(10)

RCT				
Studio, Paese	Partecipanti	Intervento/Controllo (n°randomizzati)	Esiti considerati	follow up
Berndt et al., 2018 Olanda RCT	468 fumatori di sigarette ricoverati per malattia coronarica	assistenza standard (n=245), counselling telefonico (n=223) counselling faccia a faccia (n=157)	Astinenza continuativa	12 mesi
Nomura et al., 2019 Giappone	115 fumatori di sigarette	Counselling video via Internet (N=58) controllo: counselling faccia a faccia (N=57)	Astinenza continuativa	9-12 settimane
Rigotti et al., 2022 Stati Uniti RCT	1416 fumatori di sigarette ospedalizzati	Alla dimissione: 7 chiamate telefoniche automatizzate utilizzando la tecnologia di risposta vocale interattiva (IVR) a 3 giorni e 2, 4, 6, 8, 10 e 12 settimane (N=708) Quitline, personale dedicato ha chiamato il partecipante per offrire telefonate di counselling telefonico (tipicamente 5 in 3 mesi) (N=708)	Astinenza continuativa	6 mesi
Wewers 2017 et al., Stati Uniti RCT	707 fumatori di sigarette	Counselling face-to-face (n = 353) Counselling via telefono con quitline (n = 354)	Astinenza continuativa	12 mesi

Bibliografia studi RCT

- Berndt N, de Vries H, Lechner L, Van Acker F, Froelicher ES, Verheugt F, et al. High intensity smoking cessation interventions: cardiac patients of low socioeconomic status and low intention to quit profit most. *Netherlands heart journal*. 2017;25(1):24-32.
- Nomura A, Tanigawa T, Muto T, Oga T, Fukushima Y, Kiyosue A, et al. Clinical Efficacy of Telemedicine Compared to Face-to-Face Clinic Visits for Smoking Cessation: multicenter Open-Label Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(4):e13520.
- Rigotti NA, Chang Y, Davis EM, Regan S, Levy DE, Ylioja T, et al. Comparative Effectiveness of Postdischarge Smoking Cessation Interventions for Hospital Patients: the Helping HAND 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2022;182(8):814-24.
- Wewers ME, Shoben A, Conroy S, Curry E, Ferketich AK, Murray DM, et al. Effectiveness of Two Community Health Worker Models of Tobacco Dependence Treatment Among Community Residents of Ohio Appalachia. *Nicotine & tobacco research*. 2017;19(12):1499-507

Evidence to Decision Framework (counselling da svolgere in presenza, quit-line, telefono, videochiamata vs altre modalità)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata una modalità di counselling da svolgere in presenza, quit-line, telefono, videochiamata rispetto ad altre modalità?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco o nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie)
INTERVENTO:	counselling individuale e di gruppo da svolgere in presenza, quit-line, telefono, videochiamata
CONFRONTO:	Tra di loro
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti (follow up \geq 6 mesi) misurata come astinenza continua o prolungata, attraverso validazione biochimica o autoriportata
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non lo so	Confronto: differenti modalità di somministrazione del counselling	nota del panel: privilegiare le forme di counselling proattivo e vis a vis o videochiamata dove viene favorita l'interazione tra terapeuta e paziente

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con altre modalità	Rischio con modalità di somministrazione del counselling in presenza /quit-line/telefono/vidеоchiamata			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: vis a vis Massivo verso cadenza settimanale	Popolazione in studio		RR 1.81 (0.79 a 4.15)	242 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
	65 per 1.000	118 per 1.000 (51 a 270)			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: Vis a vis verso telefonico	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.91 a 1.27)	1489 (4 RCT) ^{2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^c
	234 per 1.000	252 per 1.000 (213 a 297)			
	258 per 1.000	351 per 1.000 (168 a 735)			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: counselling telefonico personalizzato verso standard counselling	Popolazione in studio		RR 1.10 (0.80 a 1.52)	1422 (1 RCT) ⁶	⊕⊕○○ Bassa ^d
	91 per 1.000	101 per 1.000 (73 a 139)			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: counselling	Popolazione in studio		RR 1.31 (1.07 a 1.60)	9189 (5 RCT) ^{7,8,9,10,11}	⊕⊕○○ Bassa ^e
	129 per 1.000	169 per 1.000 (138 a 207)			

telefonico proattivo o reattivo verso servizi di quitline					
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: counselling telefonico proattivo verso reattivo	Popolazione in studio		RR 2.06 (0.58 a 7.31)	2908 (2 RCT) ^{8,9}	⊕○○○ Molto Bassa ^{e,f}
	92 per 1.000	190 per 1.000 (54 a 675)			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: video verso telefono	Popolazione in studio		RR 2.15 (0.38 a 12.04)	608 (2 RCT) ¹ _{2,13}	⊕⊕○○ Bassa ^g
	72 per 1.000	154 per 1.000 (27 a 863)			

1. Garvey AJ, Kalman D, Hoskinson RAJ, Kinnunen T, Wadler BM, Thomson CC, et al. Front-loaded versus weekly 95counseling for treatment of tobacco addiction. *Nicotine & Tobacco Research* 2012;14(5):578-85.
2. Berndt N, de Vries H, Lechner L, Van Acker F, Froelicher ES, Verheugt F, et al. High intensity smoking cessation interventions: cardiac patients of low socioeconomic status and low intention to quit profit most. *Netherlands heart journal*. 2017;25(1):24-32
3. Nomura A, Tanigawa T, Muto T, Oga T, Fukushima Y, Kiyosue A, et al. Clinical Efficacy of Telemedicine Compared to Face-to-Face Clinic Visits for Smoking Cessation: multicenter Open-Label Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(4):e13520
4. Ramon_JM, Nerin_I, Comino_A, Pinet_C, Abella_F, Carreras_JM, et al. A multicentre randomized trial of combined individual and telephone counselling for smoking cessation. *Preventive Medicine* 2013;57(3):183-8
5. Wewers ME, Shoben A, Conroy S, Curry E, Ferketich AK, Murray DM, et al. Effectiveness of Two Community Health Worker Models of Tobacco Dependence Treatment Among Community Residents of Ohio Appalachia. *Nicotine & tobacco research*. 2017;19(12):1499-507.
6. Orleans_CT, Boyd_NR, Bingle_R, Sutton_C, Fairclough_D, Heller_D, et al. A self-help intervention for African American smokers: tailoring cancer information service 95counseling for a special population. *Preventive Medicine* 1998;27(5):S61-S70.
7. Joyce_GF, Niaura_R, Maglione_M, Mongoven_J, Larson-Rotter_C, Coan_J, et al. The eEffectiveness of covering smoking cessation services for medicare beneficiaries. *Health Services Research* 2008;43(6):2106-23
8. Sherman SE, Krebs_P, York_LS, Cummins_SE, Kuschner_W, Guvenc-Tuncturk_S, et al. Telephone care co-ordination for tobacco cessation: randomised trials testing proactive versus reactive models. *Tobacco Control* 2017;27(1):78-82.
9. Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction*. 2016 Jul;111(7):1257-66
10. Rigotti NA, Chang Y, Davis EM, Regan S, Levy DE, Ylioja T, et al. Comparative Effectiveness of Postdischarge Smoking Cessation Interventions for Hospital Patients: the Helping HAND 4 Randomized

	<p>Clinical Trial. JAMA internal medicine. 2022;182(8):814-24</p> <p>11. Rogers_ES, Smelson_DA, Gillespie_CC, Elbel_B, Poole_S, Hagedorn_HJ, et al. Telephone smoking-cessation counselling for smokers in mental health clinics: a patient-randomized controlled trial. American Journal of Preventive Medicine 2016;50(4):518-27.</p> <p>12. Kim_SS, Kim_S-H, Fang_H, Kwon_S, Shelley_D, Ziedonis_D. A culturally adapted smoking cessation intervention for Korean Americans: A mediating effect of perceived family norm toward quitting. Journal of Immigrant & Minority Health 2015;17(4):1120-9.</p> <p>13. RichterKP, Shireman_TI, Ellerbeck_EF, Cupertino_AP, Catley_D, Cox_LS, et al. Comparative and cost effectiveness of telemedicine versus telephone counselling for smoking cessation. Journal of Medical Internet Research 2015;17:e113</p> <p>a. Abbassato di un livello per rischio poco chiaro rispetto alle modalità di randomizzazione e al modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento</p> <p>b. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza e bassa numerosità campionaria</p> <p>c. Abbassato di due livelli perché 2 studi sono a rischio di distorsione poco chiaro per le modalità di randomizzazione, per il modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento per la cecità dei valutatori degli esiti e per incompletezza dei dati degli esiti; uno studio ad alto rischio per incompletezza dei dati relativi agli esiti</p> <p>d. Abbassato di due livelli per alto rischio rispetto alla randomizzazione e al modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento</p> <p>e. Abbassato di due livelli perché tutti gli studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori degli esiti, due ad alto rischio per la randomizzazione</p> <p>f. Abbassato di un livello per ampio IC</p> <p>g. Abbassato di due livelli per IC molto ampio</p> <p>Altri dati- Esiti per sottogruppi: Donne fumatrici con HIV Esiti per sottogruppi: Donne fumatrici con HIV Uno studio RCT (Kim et al., 2018) condotto tra 42 donne fumatrici con HIV sono state randomizzate a un intervento di counselling personalizzato e specifico per la comorbidità. L'intervento ha compreso otto sessioni di counselling settimanale mediante videochiamata della durata di 30 minuti in combinazione con cerotti alla nicotina attivi per 8 settimane (n=21). Il gruppo di controllo ha invece ricevuto lo stesso intervento tramite chiamata telefonica. Il tasso di astinenza al follow-up a 6 mesi è stato del 38,1% (8/21) per il braccio videochiamata e del 4,8% (1/21) per il braccio telefonata (P<0,05). L'intervento di videochiamata ha mostrato un grande effetto del trattamento rispetto all'intervento di chiamata vocale (R=0,33). Il tasso di astinenza prolungata di 6 mesi è stato del 33,3% per il braccio videochiamata e del 4,8% per il braccio telefonata (OR=10,0; IC 95% 1,10-90,60; P=0,04)</p> <p>Bibliografia Kim SS, Darwish S, Lee SA, Sprague C, DeMarco RF. A randomized controlled pilot trial of a smoking cessation intervention for US women living with HIV: telephone-based video call vs voice call. Intern J Women's Health. 2018;10:545-55.</p>	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di studi sugli effetti indesiderati	
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	La qualità delle prove per i confronti considerati è risultata bassa per tutti i confronti e molto bassa per il confronto counselling telefonico proattivo verso counselling reattivo	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente e incertezza importante o variabilità ● Probabilmente e non importante ○ incertezza o variabilità ○ Nessuna 	La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di studi sui valori.	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente e favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente e favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	<p>In generale per quanto attiene agli effetti desiderabili l'unico effetto statisticamente significativo è relativo ad una maggiore efficacia del counselling proattivo e/o reattivo vs servizi di quitline (inteso come modello standard).</p> <p>Non sono stati riportati effetti indesiderabili.</p>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente e favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente e favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
--	--	--

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente e riduce l'equità ○ Probabilmente e nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 11 studi, di cui 3 sono risultati eleggibili. Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi hanno indagato interventi di counselling specifici, ovvero solo per specifiche tipologie (es. videochiamata, telefonico) o per particolari intensità. In alcuni di essi è anche associata una farmacoterapia in entrambi i gruppi di trattamento.</p> <p>Byaruhanga et al., 2020 ha confrontato la connettività delle sessioni di video counselling con le sessioni telefoniche fornite ai fumatori nelle aree rurali e se il fatto di vivere in zone rurali, con connettività inferiore per l'utilizzo delle video chiamate, fosse un possibile svantaggio. Le sessioni video in generale avevano probabilità significativamente maggiori di riscontrare difficoltà di connettività rispetto alle sessioni telefoniche (OR=5,13; IC95% 1,88-14,00) e perdita di connessione durante la sessione (OR=11,84; IC95% 4,80-29,22). Tuttavia non sono state riscontrate associazioni significative tra la residenza in aree rurali e difficoltà di connettività nelle sessioni video o telefoniche. Le sessioni video in tempo reale sono un'opzione fattibile per smettere di fumare fornendo un supporto anche nelle aree rurali.</p> <p>Brown et al 2014, revisione sistematica della letteratura, ha sintetizzato i risultati di 29 studi randomizzati ed osservazionali, condotti in Europa, che hanno valutato l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto sulle disuguaglianze è stato valutato considerando i tassi di abbandono ed espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Risultati: 17 dei 29 studi hanno considerato la combinazione di interventi comportamentali (incluso il "counselling") e farmacologici. Nel complesso, le prove hanno mostrato che i fumatori con un basso livello di reddito avevano maggiori probabilità di accedere ai servizi per smettere di fumare del NHS, ma meno probabilità di smettere rispetto ai fumatori con un livello di reddito più elevato. La motivazione a smettere e la conoscenza della disponibilità di servizi per la cessazione dell'abitudine al fumo non variavano in base al SES. Tuttavia, i fumatori con un basso livello di reddito che hanno contattato i servizi per smettere di fumare avevano meno probabilità di fissare una data per smettere, e la perdita al follow-up era maggiore nei fumatori con un basso livello di reddito.</p> <p>Smith et al., 2019, revisione sistematica narrativa che ha incluso 11 studi, con lo scopo di identificare gli elementi comportamentali degli interventi per la cessazione del fumo (SIC) utilizzati negli adulti anziani provenienti da gruppi</p>	

	<p>socioeconomici bassi, e di esaminare il loro impatto sull'astinenza dal fumo e sulle variabili psicosociali.</p> <p>Risultati: I risultati mostrano che interventi comportamentali su misura e multimodali integrati nelle comunità locali potrebbero potenzialmente sostenere la cessazione al fumo tra i fumatori più anziani e svantaggiati. La maggior parte degli studi, 9 su 11, il "counselling" è in associazione alla farmacoterapia. Sebbene i dati per identificare l'ottimale SCI sono limitati questa revisione mostra che il "counselling" comportamentale multimodale intensivo ha un impatto positivo sugli esiti per il fumo laddove utilizzi incentivi e facilitatori tra pari, sia fornito in una comunità e adattato alle esigenze individuali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C, et al. Connectivity of Real-Time Video Counselling Versus Telephone Counselling for Smoking Cessation in Rural and Remote Areas: an Exploratory Study. International journal of environmental research and public health. 2020;17(8).</p> <p>-Brown T, Platt S, Amos A. Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. European journal of public health. 2014;24(4):551-6.</p> <p>-Smith P, Poole R, Mann M, Nelson A, Moore G, Brain K. Systematic review of behavioural smoking cessation interventions for older smokers from deprived backgrounds. BMJ open. 2019;9(11):e032727.</p>	
--	--	--

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 11 studi, di cui uno è risultato eleggibile.</p> <p>Tzelepis 2019, una RS che ha esaminato l'aderenza all'intervento, definita come il completamento di tutte le sessioni di counselling video oppure telefonica. I due studi inclusi nella revisione hanno utilizzato misure di esito differenti per cui non è stato possibile condurre una meta analisi. Uno studio ha evidenziato una differenza nel numero medio di sessioni di counselling via video (media 2,4; DS 1,5) rispetto a quella telefonica (media 2,6; DS 1,5) (MD -0,20; IC95% da -0,45 a 0,05), mentre nel secondo studio non risultavano differenze tra il braccio della video consulenza con quella telefonica (RR 1,13; IC 95% da 0,71 a 1,79). Gli studi inclusi nella revisione hanno misurato anche la soddisfazione dei partecipanti: in uno studio i partecipanti randomizzati al braccio video riportavano un maggiore livello di soddisfazione (il 97% avrebbe consigliato il programma a qualcuno rispetto al 91.9% dei partecipanti al braccio telefono). Nell'altro studio invece è stato utilizzato un questionario di soddisfazione i cui punteggi medi non differivano tra i 2 gruppi (video counseling: media 29,6; DS 2,5; counselling telefonico: media 28,9; DS 2,6; Mean difference 0,70; IC95% da -1.16 a 2.56).</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Tzelepis F, Paul CL, Williams CM, Gilligan C, Regan T, Daly J, Hodder RK, Byrnes E, Byaruhanga J, McFadyen T, Wiggers J. Real-time video counselling for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD012659. DOI: 10.1002/14651858.CD012659.pub2</p>	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilment e no ● Probabilment e si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha individuato 11 studi, di cui uno è risultato eleggibile.</p> <p>Lim et al.,2018, uno studio osservazionale condotto tra 14 fumatori con disturbo da uso di alcol ha valutato la fattibilità di un intervento di counselling telefonico, volto alla cessazione del fumo, che consisteva in a cinque sessioni di counselling programmate (in media 30 minuti per la prima e in media 15 minuti per tutte le chiamate successive). Il numero medio di counselling telefonici ricevuti per partecipante è stato di 3,5 (DS 1,3), con il 33,3% dei partecipanti che ha completato tutte e cinque le sessioni. La durata media degli interventi telefonici è stata di 81,9 (DS 33,1) min. Nell'analisi ITT post-trattamento di 12 mesi, i tassi di astinenza di 12 mesi e di 30 giorni erano del 29% (4/14).</p> <p>Bibliografia Lim AC, Courtney KE, Moallem NR, Allen VC, Jr., Leventhal AM, Ray LA. A Brief Smoking Cessation Intervention for Heavy Drinking Smokers: Treatment Feasibility and Acceptability. <i>Frontiers in Psychiatry</i>. 2018;9:362.</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non lo so
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confront	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevate	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

È auspicabile monitorare l'implementazione della raccomandazione attraverso l'utilizzo di indicatori di processo quali il grado di aderenza da parte dei fumatori alle sessioni di counselling in presenza o videochiamata.

Priorità per la ricerca

Si suggerisce di implementare la ricerca per definire meglio le modalità utilizzate, rapportandole anche ad altri parametri, come il numero di sessioni, l'intensità e l'efficacia in termini di ritenzione in trattamento e percentuale di cessazione.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento di counselling, individuale o di gruppo, in modalità vis a vis, quitline, telefonico, via web rispetto a altre modalità?

Autori: Camposeragna A, Vecchi S.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	counseling individuale e di gruppo in presenza, via telefono, via video	altre modalità	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto vis a vis massivo vs cadenza settimanale

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	14/119 (11.8%)	8/123 (6.5%)	RR 1.81 (0.79 a 4.15)	53 più per 1.000 (da 14 meno a 205 più)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	--------------	---------------------------------	---	-------------------	--

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto counselling vis a vis vs telefonico

4 ^{2,3,4,5}	studi randomizzati	molto serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	223/826 (27.0%)	155/663 (23.4%)	RR 1.08 (0.91 a 1.27)	19 più per 1.000 (da 21 meno a 63 più)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	
----------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	-------------------	--

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: counselling telefonico personalizzato vs standard counselling

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	counseling individuale e di gruppo in presenza, via telefono, via video	altre modalità	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ⁶	studi randomizzati	molto serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	74/733 (10.1%)	63/689 (9.1%)	RR 1.10 (0.80 a 1.52)	9 più per 1.000 (da 18 meno a 48 più)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: counselling telefonico proattivo o reattivo vs servizi quitline

5 ^{7,8,9,10,11}	studi randomizzati	molto serio ^e	non importante	non importante	non importante	nessuno	675/4187 (16.1%)	647/5002 (12.9%)	RR 1.31 (1.07 a 1.60)	40 più per 1.000 (da 9 più a 78 più)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	
--------------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---	-------------------	--

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: counselling telefonico proattivo vs reattivo

2 ^{8,9}	studi randomizzati	molto serio ^e	non importante	non importante	serio ^f	nessuno	190/1521 (12.5%)	128/1387 (9.2%)	RR 2.06 (0.58 a 7.31)	98 più per 1.000 (da 39 meno a 582 più)	⊕○ ⊖○ Molto bassa	
------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	-----------------	------------------------------	--	-------------------------	--

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto video vs telefono

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	counseling individuale e di gruppo in presenza, via telefono, via video	altre modalità	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{12,13}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^g	nessuno	30/301 (10.0%)	22/307 (7.2%)	RR 2.15 (0.38 a 12.04)	82 più per 1.000 (da 44 meno a 791 più)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per rischio poco chiaro rispetto alle modalità di randomizzazione e al modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento
- Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza e bassa numerosità campionaria
- Abbassato di due livelli perché 2 studi sono a rischio di distorsione poco chiaro per le modalità di randomizzazione, per il modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento per la cecità dei valutatori degli esiti e per incompletezza dei dati degli esiti; uno studio ad alto rischio per incompletezza dei dati relativi agli esiti
- Abbassato di due livelli per alto rischio rispetto alla randomizzazione e al modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento
- Abbassato di due livelli perché tutti gli studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori degli esiti, due ad alto rischio per la randomizzazione
- Abbassato di un livello per ampio IC
- Abbassato di due livelli per IC molto ampio

Bibliografia

- Garvey AJ, Kalman D, Hoskinson RAJ, Kinnunen T, Wadler BM, Thomson CC, et al. Front-loaded versus weekly counseling for treatment of tobacco addiction. *Nicotine & Tobacco Research* 2012;14(5):578-85.
- Berndt N, de Vries H, Lechner L, Van Acker F, Froelicher ES, Verheugt F, et al. High intensity smoking cessation interventions: cardiac patients of low socioeconomic status and low intention to quit profit most. *Netherlands heart journal*. 2017;25(1):24-32
- Nomura A, Tanigawa T, Muto T, Oga T, Fukushima Y, Kiyosue A, et al. Clinical Efficacy of Telemedicine Compared to Face-to-Face Clinic Visits for Smoking Cessation: multicenter Open-Label Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(4):e13520

4. Ramon_JM, Nerin_I, Comino_A, Pinet_C, Abella_F, Carreras_JM, et al. A multicentre randomized trial of combined individual and telephone counselling for smoking cessation. *Preventive Medicine* 2013;57(3):183-8
5. Wewers ME, Shoben A, Conroy S, Curry E, Ferketich AK, Murray DM, et al. Effectiveness of Two Community Health Worker Models of Tobacco Dependence Treatment Among Community Residents of Ohio Appalachia. *Nicotine & tobacco research*. 2017;19(12):1499-507.
6. Orleans CT, Boyd NR, Bingle R, Sutton C, Fairclough D, Heller_D, et al. A self-help intervention for African American smokers: tailoring cancer information service counseling for a special population. *Preventive Medicine* 1998;27(5):S61-S70.
7. Joyce GF, Niaura R, Maglione M, Mongoven J, Larson-Rotter C, Coan_J, et al. The effectiveness of covering smoking cessation services for medicare beneficiaries. *Health Services Research* 2008;43(6):2106-23
8. Sherman SE, Krebs P, York LS, Cummins SE, Kuschner_W, Guvenc-Tuncturk S, et al. Telephone care coordination for tobacco cessation: randomised trials testing proactive versus reactive models. *Tobacco Control* 2017;27(1):78-82.
9. Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction*. 2016 Jul;111(7):1257-6610.
10. Rigotti NA, Chang Y, Davis EM, Regan S, Levy DE, Ylioja T, et al. Comparative Effectiveness of Postdischarge Smoking Cessation Interventions for Hospital Patients: the Helping HAND 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2022;182(8):814-24
11. Rogers_ES, Smelson_DA, Gillespie_CC, Elbel_B, Poole_S, Hagedorn_HJ, et al. Telephone smoking-cessation counseling for smokers in mental health clinics: a patient-randomized controlled trial. *American Journal of Preventive Medicine* 2016;50(4):518-27.
12. Kim_SS, Kim_S-H, Fang_H, Kwon_S, Shelley_D, Ziedonis_D. A culturally adapted smoking cessation intervention for Korean Americans: A mediating effect of perceived family norm toward quitting. *Journal of Immigrant & Minority Health* 2015;17(4):1120-9.
13. Richter_KP, Shireman_TI, Ellerbeck_EF, Cupertino_AP, Catley_D, Cox_LS, et al. Comparative and cost effectiveness of telemedicine versus telephone counseling for smoking cessation. *Journal of Medical Internet Research* 2015;17:e113

Evidence to Decision Framework (bassa intensità di counselling vs alta intensità)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata dovrebbero essere utilizzate diverse intensità di counselling in termini di numero e durata delle sessioni, con o senza farmaci?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco o nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie)
INTERVENTO:	counseling individuale e di gruppo con diverse intensità in termini di numero e durata delle sessioni, con o senza farmaci
CONFRONTO:	Tra loro
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti (follow up \geq 6 mesi) misurata come astinenza continua o prolungata, attraverso validazione biochimica o autoriportata
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi	Confronto counselling con diverse intensità	Il panel riporta che le LG americane e

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con meno intensivo	Rischio con Counseling intensivo			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counselling individuale, in presenza, intensivo vs meno intensivo con farmaci entrambi i bracci (Lancaster et al., 2017)	133 per 1.000	173 per 1.000 (133 a 226)	RR 1.3 (1.0 a 1.7)	2735 (11 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}	⊕⊕⊕⊕ Alta
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 7 chiamate vs 3. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)	85 per 1.000	123 per 1.000 (93 a 162)	RR 1.44 (1.09 a 1.89)	1908 (1 RCT) ¹²	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 5 chiamate vs 3. Popolazione utenti quitline (Matkin et al., 2019)	85 per 1.000	109 per 1.000 (85 a 140)	RR 1.28 (1.00 a 1.64)	3669 (1 RCT) ¹²	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 7 chiamate vs 5. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)	109 per 1.000	123 per 1.000 (102 a 149)	RR 1.12 (0.93 a 1.36)	3939 (1 RCT) ¹²	⊕⊕⊕○ Moderata ^a

altre fonti più recenti suggeriscono di fare un numero di sessioni pari o superiore a 4. Nella SITAB, sulla base dell'esperienza dei progetti sviluppati nel corso degli anni in Italia (LILT, vari CTT, regione Veneto, Emilia-Romagna, ecc) viene suggerito un numero di sessioni tra 6 e 10 (comunque non meno di 4). Le linee guida statunitensi riportano che dai 90 minuti ai 300 minuti in totale di trattamento (es. 4 sessioni da 20 minuti o più di 4 sessioni) l'efficacia del trattamento aumenta quanto più sono le sessioni e il tempo dedicato. Dopo i 300 minuti non c'è evidenza che serva somministrare altro tempo o altre sessioni.

- Variano
- Non lo so

<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 5 chiamate vs 2. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)</p>	<p>177 per 1.000 (152 a 209)</p>	<p>RR 1.05 (0.90 a 1.24)</p>	<p>2884 (1 RCT)¹³</p>	<p>⊕⊕⊕○ Bassa^b</p>
<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 5 chiamate vs 1. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)</p>	<p>99 per 1.000 (76 a 131)</p>	<p>RR 1.32 (1.01 a 1.74)</p>	<p>2189 (1 RCT)¹⁴</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata^c</p>
<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up. Confronto Counselling telefonico max 2 sessioni. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)</p>	<p>139 per 1.000 (116 a 166)</p>	<p>RR 1.22 (1.02 a 1.46)</p>	<p>3867 (2 RCT)^{13,14}</p>	<p>⊕⊕⊕○ Bassa^d</p>
<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up. Confronto Counselling +3 sessioni. Popolazioni: utenti quitline (Matkin et al. 2019)</p>	<p>106 per 1.000 (90 a 125)</p>	<p>RR 1.35 (1.15 a 1.59)</p>	<p>25609 (14 RCT)^{12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{e,f}</p>
<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow up. Confronto Counseling telefonico vs controllo, qualsiasi intensità. Popolazione non utenti quitlines (Matkin et al., 2019)</p>	<p>135 per 1.000 (128 a 142)</p>	<p>RR 1.25 (1.19 a 1.32)</p>	<p>39941 (64 RCT)^{26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88}</p>	<p>⊕⊕⊕○ Bassa^g</p>

<p>Sottogruppo 1. Confronto Counselling telefonico fino a 2 sessioni. 78 per 1.000</p> <p>Popolazione: non utenti di quitline (Matkin et al., 2019)</p>	<p>85 per 1.000 (67 a 109)</p>	<p>RR 1.09 (0.86 a 1.40)</p>	<p>6274 (9 RCT)^{26,27, 28,29,30,31,32, 33,34}</p> <p>⊕⊕⊕○ Bassa^h</p>
<p>Sottogruppo 2. Confronto Counselling telefonico +3 sessioni. 116 per 1.000</p> <p>Popolazione non utenti di quitline (Matkin et al., 2019)</p>	<p>148 per 1.000 (136 a 161)</p>	<p>RR 1.28 (1.17 a 1.39)</p>	<p>34593 (56 RCT)^{30,35, 36,37,38,39,40, 41,42,43,44,45, 46,47,48,49,50, 51,52,53,54,55, 56,57,58,59,60, 61,62,63,64,65, 66,67,68,69,70, 71,72,73,74,75, 76,77,78,79,80, 81,82,83,84,85, 86,87,88,89}</p> <p>⊕⊕⊕○ Bassa^g</p>
<p>Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counselling telefonico intensivo v/s minimo. 300 per 1.000</p> <p>Popolazione: non utenti quitline (Matkin et al., 2019)</p>	<p>380 per 1.000 (335 a 431)</p>	<p>RR 1.27 (1.12 a 1.44)</p>	<p>2602 (3 RCT)^{90,91, 92}</p> <p>⊕⊕⊕○ Moderataⁱ</p>
<ol style="list-style-type: none"> Alterman_AI, Gariti_P, Mulvaney_F. Short- and long-term smoking cessation for three levels of intensity of behavioral treatment. <i>Psychology of Addictive Behaviors</i> 2001;15(3):261-4. Aveyard_P, Brown_K, Saunders_C, Alexander_A, Johnstone_E, Munafò_MR, et al. Weekly versus basic smoking cessation support in primary care: a randomised controlled trial. <i>Thorax</i> 2007;62(10):898-903. Brunner Frandsen_N, Sorensen_M, Hyldahl_TK, Henriksen_RM, Bak_S. Smoking cessation intervention aLer ischemic stroke or transient ischemic attack. A randomized controlled pilot trial. <i>Nicotine & Tobacco Research</i> 2012;14(4):443-7. Killen_JD, Fortmann_SP, Schatzberg_AF, Arredondo_C, Murphy_G, Hayward_C, et al. Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. <i>Addiction</i> 2008;103(8):1381-90. Kim_SS, Kim_S-H, Fang_H, Kwon_S, Shelley_D, Ziedonis_D. A culturally adapted smoking cessation intervention for Korean Americans: A mediating eDect of perceived family norm toward quitting. <i>Journal of Immigrant & Minority Health</i> 2015;17(4):1120-9 Lifrak_P, Gariti_P, Alterman_AI, McKay_J, Volpicelli_J, Sparkman_T, et al. Results of two levels of adjunctive treatment used with the nicotine patch. <i>American Journal on Addictions</i> 1997;6(2):93-8. Nohlert_E, Tegelberg_A, Tillgren_P, Johansson_P, Rosenblad_A, Helgason_AR. Comparison of a high and a low intensity smoking cessation intervention in a dentistry setting in Sweden: a randomized trial. <i>BMC Public Health</i> 2009;9:121 Tonnesen_P, Mikkelsen_K, Bremann_L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. <i>Chest</i> 2006;130(2):334-42. 			

9. Weissfeld_JL, Holloway_JL. Treatment for cigarette smoking in a Department of Veterans Affairs outpatient clinic. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:973-7.
10. Williams_JM, Steinberg_ML, Zimmermann_MH, Gandhi_KK, Stipelman_B, Budsock_PD, et al. Comparison of two intensities of tobacco dependence counseling in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2010;38(4):384-93.
11. Wu D, Ma GX, Zhou K, Zhou D, Liu A, Poon AN. The effect of a culturally tailored smoking cessation for Chinese American smokers. *Nicotine & Tobacco Research* 2009;11(12):1448-57
12. Rabius_V, Pike_KJ, Hunter_J, Wiatrek_D, McAlister_AL. Effects of frequency and duration in telephone counselling for smoking cessation. *Tobacco Control* 2007;16 Suppl 1:i71-4.
13. Hollis_JF, McAfee_TA, Fellows_JL, Zbikowski_SM, Stark_M, Riedlinger_K. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. *Tobacco Control* 2007;16 Suppl 1:i53-9.
14. Zhu_SH, Stretch_V, Balabanis_M, Rosbrook_BP, Sadler_G, Pierce_JP. Telephone counseling for smoking cessation – Effects of single-session and multiple-session interventions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996;64(1):202-11.
15. Nohlert_E, Öhrvik_J, Helgason_ÁR. Effectiveness of proactive and reactive services at the Swedish National Tobacco Quitline in a randomized trial. *Tobacco Induced Diseases* 2014;12(1):9.
16. Gilbert_H, Sutton_S. Evaluating the effectiveness of proactive telephone counselling for smoking cessation in a randomized controlled trial. *Addiction* 2006;101(4):590-8.
17. Sims_TH, McAfee_T, Fraser_DL, Baker_TB, Fiore_MC, Smith_SS. Quitline cessation counseling for young adult smokers: a randomized clinical trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2013;15(5):932-41.
18. Zhu_SH, Anderson_CM, Tedeschi_GJ, Rosbrook_B, Johnson_CE, Byrd_M, et al. Evidence of real-world effectiveness of a telephone quitline for smokers. *New England Journal of Medicine* 2002;347(14):1087-93.
19. Borland R, Balmford J, Segan C, Livingston P, Owen N. The Effectiveness of personalized smoking cessation strategies for callers to a Quitline service. *Addiction* 2003;98(6):837-46
20. Borland_R, Segan_CJ, Livingston_PM, Owen_N. The effectiveness of callback counselling for smoking cessation: a randomized trial. *Addiction* 2001;96(6):881-9
21. Rabius_V, McAlister_AL, Geiger_A, Huang_P, Todd_R. Telephone counseling increases cessation rates among young adult smokers. *Health Psychology* 2004;23(5):539-41.
22. Zhu_SH, Cummins_SE, Wong_S, Gamst_AC, Tedeschi_GJ, Reyes- Nocon_J. The effects of a multilingual telephone quitline for Asian smokers: a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(4):299-310
23. Ferguson_J, Docherty_G, Bauld_L, Lewis_S, Lorgelly_P, Boyd_KA, et al. Effect of offering different levels of support and free nicotine replacement therapy via an English national telephone quitline: randomised controlled trial. *BMJ* March 2012;344:e1696
24. Cummins_SE, Tedeschi_GJ, Anderson_CM, Zhu_SH. Telephone intervention for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *American Journal of Preventive Medicine* 2016;51(3):318-26.
25. Smith_PM, Cameron_R, McDonald_PW, Kawash_B, Madill_C, Brown_KS. Telephone counseling for population-based smoking cessation. *American Journal of Health Behavior* 2004;28(3):231-41
26. Fiore_MC, McCarthy_DE, Jackson_TC, Zehner_ME, Jorenby_DE, Mielke_M, et al. Integrating smoking cessation treatment into primary care: An effectiveness study. *Preventive Medicine* 2004;38(4):412-20
27. Lando_HA, Hellerstedt_WL, Pirie_PL, McGovern_PG. Brief supportive telephone outreach as a recruitment and intervention strategy for smoking cessation. *American Journal of Public Health* 1992;82(1):41-6
28. Lichtenstein_E, Boles_SM, Lee_ME, Hampson_SE, Glasgow_RE, Fellows_J.

- Using radon risk to motivate smoking reduction II: randomized evaluation of brief telephone counseling and a targeted video. *Health Education Research* 2008;23(2):191-201.
29. Lichtenstein_E, Andrews_JA, Lee_ME, Glasgow_RE, Hampson_SE. Using radon risk to motivate smoking reduction: evaluation of written materials and brief telephone counselling. *Tobacco Control* 2000;9(3):320-6
 30. Miguez_MC, Becoña_E. Evaluating the effectiveness of a single telephone contact as an adjunct to a self-help intervention for smoking cessation in a randomized controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2008;10(1):129-35
 31. . Lipkus_IM, Lyna_PR, Rimer_BK. Using tailored interventions to enhance smoking cessation among African-Americans at a community health center. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;1(1):77-85.
 32. Ossip Klein_DJ, Carosella_AM, Krusch_DA. Self-help interventions for older smokers. *Tobacco Control* 1997;6(3):188-93.
 33. 33.Rimer BK, Orleans CT,Fleisher L,Cristinzio S. Does tailoring matter? The impact of a tailored guide on ratings and shortterm smoking-related outcomes for older smokers. *Health Education Research*; 1994.
 34. Stotts_AL, Diclemente_CC, Dolan-Mullen_P. One-to-one - Amotivational intervention for resistant pregnant smokers. *Addictive Behaviors* 2002;27(2):275-92
 35. Abdullah_AS, Mak_YW, Loke_AY, Lam_TH. Smoking cessation intervention in parents of young children: a randomized controlled trial. *Addiction* 2005;100(11):1731-40
 36. An_LC, Zhu_S-H, Nelson_DB, Arikian_NJ, Nugent_S, Partin_MR, et al. Benefits of telephone care over primary care for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 2006;166(5):536-42.
 37. Aveyard_P, GriEin_C, Lawrence_T, Cheng_KK. A controlled trial of an expert system and self-help manual intervention based on the stages of change versus standard self-help materials in smoking cessation. *Addiction* 2003;98(3):345-54.
 38. Bastian_LA, Fish_LJ, Peterson_BL, Biddle_AK, Garst_J, Lyna_P, et al. Assessment of the impact of adjunctive proactive telephone counseling to promote smoking cessation among lung cancer patients' social networks. *American Journal of Health Promotion* 2013;27(3):181-90.
 39. Blebil_AQ, Sulaiman_SA, Hassali_MA, Dujaili_JA, Zin_AM. Impact of additional counselling sessions through phone calls on smoking cessation outcomes among smokers in Penang State, Malaysia. *BMC Public Health* 2014;14:460.
 40. Borland_R, Balmford_J, Bishop_N, Segan_C, Piterman_L, McKay- Brown_L, et al. In-practice management versus quitline referral for enhancing smoking cessation in general practice: A cluster randomized trial. *Family Practice* 2008;25(5):382-9
 41. Boyle_RG, Solberg_LI, Asche_SE, Maciosek_MV, Boucher_JL, Pronk_NP. Proactive recruitment of health plan smokers into telephone counseling. *Nicotine & Tobacco Research* 2007;9(5):581-9.
 42. Brown_S, Hunt_G, Owen_N. The effect of adding telephone contact to self-instructional smoking-cessation materials. *Behavior Change* 1992;9:216-22.43.
 43. Brunette_MF, Pratt_SI, Bartels_SJ, Scherer_EA, Sigmon_SC, Ferron_JC, et al. Randomized trial of interventions for smoking cessation among medicaid beneficiaries with mental illness. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 2017;69(3):appips201700245.
 44. Chan_SS, Wong_DC, Cheung_YT, Leung_DY, Lau_L, Lai_V, et al. A block randomized controlled trial of a brief smoking cessation counselling and advice through short message service on participants who joined the Quit to Win Contest in Hong Kong. *Health Education Research* 2015;30(4):609-21
 45. Chouinard_MC, Robichaud-Ekstrand_S. The effectiveness of a nursing inpatient smoking cessation program in individuals with cardiovascular disease. *Nursing Research* 2005;54(4):243-54.
 46. Cossette_S, Frasure-Smith_N, Robert_M, Chouinard_MC, Juneau_M, Guertin_MC, et al. A pre-assessment for nursing intervention to support tobacco cessation in patients hospitalized for cardiac problems: a pilot study (So-Live) [Évaluation préliminaire d'une intervention infirmière de soutien à la cessation tabagique chez des patients hospitalisés pour un problème cardiaque :

- étude pilote (So-Live)]. Recherche En Soins Infirmiers 2011;June(105):60-75.
47. Cummins_SE, Gamst_AC, Brandstein_K, Seymann_GB, KlonoE- Cohen_H, Kirby_CA, et al. Helping hospitalized smokers: a factorial RCT of nicotine patches and counseling. American Journal of Preventive Medicine 2016;51(4):578-86.
 48. Curry_SJ, McBride_C, Grothaus_LC, Louie_D, Wagner_EH. A randomized trial of self-help materials, personalized feedback, and telephone counselling with nonvolunteer smokers. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1995;63(6):1005-14.
 49. Duffy_SA, Ronis_DL, Valenstein_M, Lambert_MT, Fowler_KE, Gregory_L, et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2006;15(11):2203-8.
 50. Ebbert_JO, Carr_AB, Patten_CA, Morris_RA, Schroeder_DR. Tobacco use quitline enrollment through dental practices: a pilot study. Journal of the American Dental Association 2007;138(5):595-601.
 51. Ellerbeck_EF, Mahnken_JD, Cupertino_AP, Cox_LS, Greiner_KA, Mussulman_LM, et al. Effect of varying levels of disease management on smoking cessation: a randomized trial.[see comment]. Annals of Internal Medicine 2009;150(7):437-46.
 52. Emmons_KM, Puleo_E, Park_E, Gritz_ER, Butterfield_RM, Weeks_JC, et al. Peer-delivered smoking counseling for childhood cancer survivors increases rate of cessation: The Partnership for Health Study. Journal of Clinical Oncology 2005;23(27):6516-23.
 53. Flöter_S, Kröger_C. Effectiveness of telephone aWercare following a smoking cessation program for women on inpatient rehabilitation. Deutsche Medizinische Wochenschri: 2009;134(47):2382-7
 54. Fraser_D, Kobinsky_K, Smith_SS, Kramer_J, Theobald_WE, Baker_TB. Five population-based interventions for smoking cessation: a MOST trial. Translational Behavioral Medicine 2014;4(4):382-90.
 55. Girgis_S, Adily_A, Velasco_MJ, Zwar_NA, Jalaludin_BB, Ward_JE. Feasibility, acceptability and impact of a telephone support service initiated in primary medical care to help Arabic smokers quit. Australian Journal of Primary Health 2011;17(3):274-81.
 56. Graham_AL, Cobb_NK, Papandonatos_GD, Moreno_JL, Kang_H, Tinkelman_DG, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation.[Erratum in Arch Intern Med. 2011 Mar 14;171(5):395]. Archives of Internal Medicine 2011;171(1):46-53
 57. Hanssen_TA, Nordrehaug_JE, Eide_GE, Hanestad_BR. Does a telephone follow-up intervention for patients discharged with acute myocardial infarction have long-term effects on healthrelated quality of life? A randomised controlled trial. Journal of Clinical Nursing 2009;18(9):1334-45.
 58. Holmes-Rovner_M, Stommel_M, Corser_WD, Olomu_A, Holtrop_JS, Siddiqi_A, et al. Does outpatient telephone coaching add to hospital quality improvement following hospitalization for acute coronary syndrome?. Journal of General Internal Medicine 2008;23(9):1464-70.
 59. Hughes JR, Solomon LJ, Livingston AE, Callas PW, Peters EN. A randomized, controlled trial of NRT-aided gradual vs. abrupt cessation in smokers actively trying to quit. Drug Alcohol Depend. 2010 Sep 1;111(1-2):105-13
 60. Lando_HA, Rolnick_S, Klevan_D, Roski_J, Cherney_L, Lauger_G. Telephone support as an adjunct to transdermal nicotine in smoking cessation. American Journal of Public Health 1997;87(10):1670-4.
 61. Lipkus_IM, McBride_CM, Pollak_KI, Schwartz-Bloom_RD, Tilson_E, Bloom_PN. A randomized trial comparing the effects of self-help materials and proactive telephone counseling on teen smoking cessation. Health Psychology 2004;23(4):397-406.
 62. McBride_CM, Baucom_DH, Peterson_BL, Pollak_KI, Palmer_C, Westman_E, et al. Prenatal and postpartum smoking abstinence - A partner-assisted approach. American Journal of Preventive Medicine 2004;27(3):232-8.
 63. McBride_CM, Scholes_D, Grothaus_LC, Curry_SJ, Ludman_E, Albright_J. Evaluation of a minimal self-help smoking cessation intervention following cervical cancer screening. Preventive Medicine 1999 b;29(2):133-8.

64. McBride_CM, Curry_SJ, Lando_HA, Pirie_PL, Grothaus_IC, Nelson_JC. Prevention of relapse in women who quit smoking during pregnancy. *American Journal of Public Health* 1999 a;89(5):706-11.
65. McClure_JB, Catz_SL, Ludman_EJ, Richards_J, Riggs_K, Grothaus_L. Feasibility and acceptability of a multiple risk factor intervention: the Step Up randomized pilot trial. *BMC Public Health* 2011;11:167.
66. McClure_JB, Westbrook_E, Curry_SJ, Wetter_DW. Proactive, motivationally enhanced smoking cessation counseling among women with elevated cervical cancer risk. *Nicotine & Tobacco Research* 2005;7(6):881-9.
67. MacleodZR, CharlesMA ArnaldiVC AdamsIM. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. *Medical Journal of Australia*; 2003.
68. Metz K, Flöter S,Kroger C,Donath C,Piontek D,Gradl S.. Telephone booster sessions for optimizing smoking cessation for patients in rehabilitation centers.. *Nicotine & Tobacco Research* 2007;9(8):853-63.; 2007.
69. [clinicaltrials.gov/show/, NCT00534404](http://clinicaltrials.gov/show/NCT00534404). iQuit Smoking: a randomized trial of internet access to nicotine patches.. 2007.
70. Ockene JK, Kristeller J,Goldberg R,Amick TL,Pekow PS,Hosmer D,et al. Increasing the eEicacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial.. *Journal of General Internal Medicine*; 1991.
71. Orleans CT, Schoenbach VJ,Wagner EH,Quade D,Salmon MA,Pearson DC et al. Self-help quit smoking interventions: effects of self-help materials, social support instructions, and telephone counseling.. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1991.
72. Osinubi OY, Moline J,Rovner E,Sinha S,Perez-Lugo M,Demissie K et al. A pilot study of telephone-based smoking cessation intervention in asbestos workers.. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*; 2003.
73. Peterson AV Jr, Marek PM,Kealey KA,Bricker JB,Ludman EJ,HeEner JL. Does effectiveness of adolescent smokingcessation intervention endure into young adulthood? 7-year follow-up results from a group-randomized trial.. *PloS One*; 2016.
74. Prochaska JO, Di Clemente CC,Velicer WF,Rossi JS. Standardized, individualized, interactive, and personalized self-help programs for smoking cessation. *Health Psychology*; 1993.
75. Prochaska JO, Velicer WF,Fava JL,Ruggiero L,Laforge RG,Rossi JS,et al. Counselor and stimulus control enhancements of a stage-matched expert system intervention for smokers in a managed care setting.. *Preventive Medicine*; 2001.
76. Ramon_JM, Nerin_I,Comino_A,Pinet_C,Abella_F,Carreras_JM,et al. A multicentre randomized trial of combined individual and telephone counselling for smoking cessation.. *Preventive Medicine*; 2013.
77. Reid RD, Pipe A,Dafoe WA. Is telephone counselling a useful addition to physician advice and nicotine replacement therapy in helping patients to stop smoking? A randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*; 1999.
78. Reid RD, Pipe AL,Quinlan B,Oda J. Interactive voice response telephony to promote smoking cessation in patients with heart disease: A pilot study.. *Patient Education and Counseling*; 2007.
79. Rigotti NA, Park ER,Regan S,Chang Y,Perry K,Loudin B,et al.. Efficacy of telephone counseling for pregnant smokers: a randomized controlled trial.. *Obstetrics and Gynecology*; 2006.
80. Schlam TR, Fiore MC,Smith SS,Fraser D,Bolt DM,Collins LM et al.. Comparative effectiveness of intervention components for producing long-term abstinence from smoking: a factorial screening experiment. *Addiction*; 2016.
81. Schuck K, Bricker JB,Otten R,Kleinjan M,Brandon TH,Engels RC. *Addiction* 2014;109(5):830-41.. Effectiveness of proactive quitline counselling for smoking parents recruited through primary schools: results of a randomized controlled trial.; 2014.
82. Solomon LJ, Scharoun GM,Flynn BS,Secker-Walker RH,Sepinwall D. Free nicotine patches plus proactive telephone peer support to help low-income women stop smoking.. *Preventive Medicine*; 2000.
83. Solomon LJ, Marcy TW,Howe KD,Skelly JM,Reinier K,Flynn BS. Does extended proactive telephone support increase smoking cessation among low-

- income women using nicotine patches?. Preventive Medicine; 2005.
84. Swan GE, McClure JB, Jack LM, Zbikowski SM, Javitz HS, Catz SL, et al. Behavioral counseling and varenicline treatment for smoking cessation. American Journal of Preventive Medicine; 2010.
85. Thomas JL, Luo X, Bengtson J, Wang Q, Ghidoui W, Nyman J et al. Enhancing Quit & Win contests to improve cessation among college smokers: a randomized clinical trial. Addiction; 2016.
86. Tzelepis F, Paul CLJ, Walsh RA, Knight J, Duncan SL et al. A randomised controlled trial of proactive telephone counselling on cold-called smokers; cessation rates. Tobacco Control; 2011.
87. Velicer WF, Friedman RH, Fava JL, Gulliver SB, Keller S, Sun X et al. Evaluating nicotine replacement therapy and stage-based therapies in a population-based effectiveness trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology; 2006.
88. Young JM, Girgis S, Bruce TA, Hobbs M, Ward JE. Acceptability and effectiveness of opportunistic referral of smokers to telephone cessation advice from a nurse: a randomised trial in Australian general practice. BMC Family Practice; 2008.
89. Sorensen G, Barbeau EM, Stoddard AM, Hunt MK, Goldman R, Smith A et al. Tools for health: the efficacy of a tailored intervention targeted for construction laborers. Cancer Causes & Control; 2007.
90. Miller NH, Smith PM, DeBusk RF, Sobel DS, Taylor CB. Smoking cessation in hospitalized patients - Results of a randomized trial. Archives of Internal Medicine 1997;157(4):409-15.
91. Piper ME, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM, Collins LM, et al. Identifying effective intervention components for smoking cessation: a factorial screening experiment. Addiction 2016;111(1):129-41
92. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. Archives of Internal Medicine 2003;163(19):2337-44.

- a. Abbassato di un livello per i rischi di distorsione non chiari legati alla randomizzazione e alla condizione di cecità dei valutatori di esito
- b. Abbassato di un livello per i rischi di distorsione non chiari legati alla randomizzazione e alto rischio per la condizione di cecità dei valutatori di esito
- c. Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione legato alla randomizzazione
- d. Abbassato di due livelli per i rischi di distorsione legati alla randomizzazione uno studio a rischio alto e uno poco chiaro; uno studio ad alto rischio per la cecità dei valutatori di esito
- e. Abbassato di due livelli perchè per i rischi di distorsione legati alla randomizzazione 2 studi ad alto rischio e 6 a rischio poco chiaro; per la cecità dei valutatori di esito: 9 studi ad alto rischio e uno a rischio poco chiaro; 2 studi ad alto rischio per incompletezza dei dati relativi agli esiti
- f. Abbassato di un livello per eterogeneità $I^2=71\%$
- g. Abbassato di due livelli poichè per i rischi di distorsione legati alla randomizzazione 2 studi sono ad alto rischio e 35 a rischio poco chiaro; per il modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento 3 studi sono ad alto rischio e 36 a rischio poco chiaro, per la cecità dei valutatori di esito 30 studi sono ad alto rischio e 4 a rischio poco chiaro, per la incompletezza dei dati degli esiti 2 studi sono ad alto rischio e 12 a rischio poco chiaro
- h. Abbassato di due livelli perché tutti gli studi a rischio non chiaro per la randomizzazione e il modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento e 4 studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori di esito
- i. Abbassato di un livello perché due studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori di esito ed uno studio a rischio poco chiaro per la randomizzazione.

Altri dati.

In un RCT incluso nelle analisi su efficacia e sicurezza (Hollis et al., 2007) è stato utilizzato un disegno di studio fattoriale 3 (counselling) x 2 (NRT). I partecipanti (n=4614) sono stati randomizzati in tre gruppi che ricevevano rispettivamente counselling breve (1 chiamata di 15 minuti), counselling moderato (1 sessione di 40

	<p>minuti iniziale seguita da una breve chiamata al follow-up), intensivo (1 sessione iniziale di 30-40 minuti più 4 chiamate aggiuntive), ognuno era confrontato con un gruppo che riceveva lo stesso tipo di counselling in associazione all'offerta di NRT. Nelle analisi sopradescritte i dati relativi all'esito astinenza sono presentati in maniera cumulativa confrontando in unico gruppo l'intervento di counselling (breve, moderato, intensivo) in associazione con NRT rispetto a solo counselling (breve, moderato, intensivo). I dati disaggregati mostrano la stessa tendenza dei dati cumulativi.</p> <p>Le percentuali di astinenza a 12 mesi erano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17.1% (n=148) in 868 partecipanti che ricevevano counselling breve e NRT rispetto a 11.7% (n=102) in 872 partecipanti che ricevevano solo counselling breve; - 20.1% (n=143) in 715 partecipanti che ricevevano counselling breve e NRT rispetto a 13.8% (n=99) in 718 partecipanti che ricevevano solo counselling moderato; - 21.2% (n=153) in 721 partecipanti che ricevevano counselling breve e NRT rispetto a 14.3% (n=103) in 720 partecipanti che ricevevano solo counselling intensivo. <p>Bibliografia</p> <p>-Hollis JF, McAfee TA, Fellows JL, Zbikowski SM, Stark M, Riedlinger K. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. Tobacco Control 2007;16(Suppl 1):i53-9.</p>	
--	---	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Non sono stati individuati studi che valutassero eventuali effetti indesiderabili</p>	

Qualità delle prove
 Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>In generale nei confronti considerati si nota una maggiore efficacia degli interventi di più lunga durata.</p> <p>La qualità delle prove è risultata essere alta per un confronto tra intervento di counselling intensivo vs meno intensivo, moderata per cinque sottogruppi relativi alle diverse intensità di chiamate. Nelle analisi stratificate la qualità risulta essere bassa per cinque confronti e molto bassa per un confronto.</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente e incertezza importante o variabilità ● Probabilmente e non importante ○ incertezza o variabilità ○ Nessuna 	La ricerca sistematica della letteratura non ha reperito studi riportanti dati sui valori.	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente e favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente e favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	Non essendo stati individuati studi che valutassero eventuali eventi avversi è impossibile parlare di bilancio degli effetti. In generale per quanto attiene agli effetti desiderabili nei confronti considerati si nota una maggiore efficacia degli interventi di più lunga durata.	
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	Si veda Report di valutazione economica	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente e favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente e favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	Si veda report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente e riduce l'equità ○ Probabilmente e nessun impatto ● Probabilmente e migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 11 studi, di cui 3 sono risultati eleggibili. Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi hanno indagato interventi di counselling specifici, ovvero solo per specifiche tipologie (es. videochiamata, telefonico) o per particolari intensità. In alcuni di essi è anche associata una farmacoterapia in entrambi i gruppi di trattamento.</p> <p>Byaruhanga et al., 2020 ha confrontato la connettività delle sessioni di video counselling con le sessioni telefoniche fornite ai fumatori nelle aree rurali e se il fatto di vivere in zone rurali, con connettività inferiore per l'utilizzo delle video chiamate, fosse un possibile svantaggio. Le sessioni video in generale avevano probabilità significativamente maggiori di riscontrare difficoltà di connettività rispetto alle sessioni telefoniche (OR=5,13, IC95% 1,88-14,00) e perdita di connessione durante la sessione (OR=11,84; IC95% 4,80-29,22). Tuttavia non sono state riscontrate associazioni significative tra la residenza in aree rurali e difficoltà di connettività nelle sessioni video o telefoniche. Le sessioni video in tempo reale sono un'opzione fattibile per smettere di fumare fornendo un supporto anche nelle</p>	

	<p>aree rurali.</p> <p>Brown et al 2014, revisione sistematica della letteratura, ha sintetizzato i risultati di 29 studi randomizzati ed osservazionali, condotti in Europa, che hanno valutato l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto sulle disuguaglianze è stato valutato considerando i tassi di abbandono ed espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro.</p> <p>Risultati: 17 dei 29 studi hanno considerato la combinazione di interventi comportamentali (incluso il "counselling") e farmacologici. Nel complesso, le prove hanno mostrato che i fumatori con un basso livello di reddito avevano maggiori probabilità di accedere ai servizi per smettere di fumare del NHS, ma meno probabilità di smettere rispetto ai fumatori con un livello di reddito più elevato. La motivazione a smettere e la conoscenza della disponibilità di servizi per la cessazione dell'abitudine al fumo non variavano in base al SES. Tuttavia, i fumatori con un basso livello di reddito che hanno contattato i servizi per smettere di fumare avevano meno probabilità di fissare una data per smettere, e la perdita al follow-up era maggiore nei fumatori con un basso livello di reddito.</p> <p>Smith et al., 2019, revisione sistematica narrativa che ha incluso 11 studi, con lo scopo di identificare gli elementi comportamentali degli interventi per la cessazione del fumo (SIC) utilizzati negli adulti anziani provenienti da gruppi socioeconomici bassi, e di esaminare il loro impatto sull'astinenza dal fumo e sulle variabili psicosociali.</p> <p>Risultati: I risultati mostrano che interventi comportamentali su misura e multimodali integrati nelle comunità locali potrebbero potenzialmente sostenere la cessazione al fumo tra i fumatori più anziani e svantaggiati. La maggior parte degli studi, 9 su 11, il "counselling" è in associazione alla farmacoterapia. Sebbene i dati per identificare l'ottimale SCI sono limitati questa revisione mostra che il "counselling" comportamentale multimodale intensivo ha un impatto positivo sugli esiti per il fumo laddove utilizzi incentivi e facilitatori tra pari, sia fornito in una comunità e adattato alle esigenze individuali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C, et al. Connectivity of Real-Time Video Counselling Versus Telephone Counselling for Smoking Cessation in Rural and Remote Areas: an Exploratory Study. <i>International journal of environmental research and public health</i>. 2020;17(8).</p> <p>-Brown T, Platt S, Amos A. Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>European journal of public health</i>. 2014;24(4):551-6.</p> <p>-Smith P, Poole R, Mann M, Nelson A, Moore G, Brain K. Systematic review of behavioural smoking cessation interventions for older smokers from deprived backgrounds. <i>BMJ open</i>. 2019;9(11):e032727.</p>	
--	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato un solo RCT, già considerato nell'analisi sull'efficacia del trattamento che riporta dati sull'accettabilità, misurata come numero di persone che abbandonano il trattamento.</p> <p>Hollis et al., 2007 studio randomizzato che ha assegnato 4614 partecipanti in 3 gruppi che ricevevano rispettivamente counselling breve (1 chiamata di 15 minuti), moderato (1 sessione di 40 minuti iniziale seguita da una breve chiamata al follow-up), intensivo (1 sessione iniziale di 30-40 minuti più 4 chiamate aggiuntive) ognuno era confrontato con un gruppo che riceveva lo stesso tipo di counselling in associazione all'offerta di NRT.</p> <p>Il numero di drop-out (partecipanti che abbandonano il trattamento) era:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il 28.4% (n=241) di 868 partecipanti che ricevevano counselling breve e NRT 	

	<p>rispetto al 35.4% (n=309) di 872 partecipanti che ricevevano solo counselling breve;</p> <p>- Il 28.1% (n=201) di 715 partecipanti che ricevevano counselling moderato e NRT rispetto al 34.4% (n=247) di 718 partecipanti che ricevevano solo counselling moderato;</p> <p>- Il 32.3% (n=233) di 721 partecipanti che ricevevano counselling intensivo e NRT rispetto al 36.7% (n=264) di 720 partecipanti che ricevevano solo counselling intensivo.</p> <p>Bibliografia -Hollis JF, McAfee TA, Fellows JL, Zbikowski SM, Stark M, Riedlinger K. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. <i>Tobacco Control</i> 2007;16(Suppl 1):i53-9.</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilment e no ● Probabilment e si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha individuato 11 studi, di cui uno è risultato eleggibile.</p> <p>Lim et al.,2018, uno studio osservazionale condotto tra 14 fumatori con disturbo da uso di alcol ha valutato la fattibilità di un intervento di counselling telefonico, volto alla cessazione del fumo, che consisteva in cinque sessioni di counselling programmate (in media 30 minuti per la prima e in media 15 minuti per tutte le chiamate successive). Il numero medio di counselling telefonici ricevuti per partecipante è stato di 3,5 (SD : 1,3), con il 33,3% dei partecipanti che ha completato tutte e cinque le sessioni e la durata media degli interventi telefonici è stata di 81,9 (SD: 33,1) min. Nell'analisi ITT post-trattamento di 12 mesi, i tassi di astinenza di 12 mesi e di 30 giorni erano del 29% (4/14).</p> <p>Bibliografia -Lim AC, Courtney KE, Moallem NR, Allen VC, Jr., Leventhal AM, Ray LA. A Brief Smoking Cessation Intervention for Heavy Drinking Smokers: Treatment Feasibility and Acceptability. <i>Frontiers in Psychiatry</i>. 2018;9:362.</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante	Probabilment e importante	Probabilment e nessuna	Nessuna importante			

	Giudizi						
	incertezza o variabilità	incertezza o variabilità	importante incertezza o variabilità	incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilment e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente e alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilment e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessun o studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilment e ridotta	Probabilment e nessun impatto	Probabilment e aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
Accettabilità	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non lo so
Fattibilità	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il panel raccomanda un intervento di counselling intensivo che dovrebbe comprendere un minimo di 4 sessioni fino a un massimo di 10 sessioni [Raccomandazione forte basata su una qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Considerando quanto riportato anche da linee guida internazionali (Fiore et al., 2008) la durata di una sessione di counselling dovrebbe variare tra 15 e 30 minuti e dovrebbe basarsi su tecniche prevalentemente cognitivo-comportamentali di personale formato allo scopo. È raccomandabile basarsi su un numero minimo di sessioni pari a 4, considerando che un numero limitatamente maggiore (fino a 10) può aumentare l'efficacia in termini di cessazione.

Monitoraggio e valutazione

È auspicabile monitorare l'implementazione della raccomandazione attraverso l'utilizzo di indicatori di processo quali la durata e numero delle sessioni di counselling.

Priorità per la ricerca

Pur essendo disponibili numerosi studi, i dati di letteratura presentano spesso un elevato livello di eterogeneità sia per il disegno della ricerca, sia per le definizioni di counselling e di sostegno comportamentale. Sono da indicare come prioritari studi che, oltre agli aspetti farmacologici, valutino le caratteristiche del trattamento, attraverso l'identificazione univoca delle tecniche utilizzate, del numero di sessioni, della loro durata, dei setting in cui il trattamento viene svolto e del tipo o grado di motivazione iniziale del paziente.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata dovrebbero essere utilizzati un intervento di counselling intensivo rispetto a uno meno intensivo?

Autori: Camposeragna A, Vecchi S.

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Counseling intensivo	meno intensivo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counselling individuale, in presenza, intensivo vs meno intensivo con farmaci entrambi i bracci (Lancaster et al., 2017)

11 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	246/1402 (17.5%)	177/1333 (13.3%)	R 1.30 (1.17)	40 più per 1.00 (da 0 a 93 più)	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	critico
---------------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	----------------------	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 7 chiamate vs 3. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Completamento intenzivo	Completamento intenzivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹²	studi randomizzati	serio ^{12,a}	non importante	non importante	non importante	nessuno	134/1089 (12.3%)	70/819 (8.5%)	R R 1.44 (1.09 a 1.89)	38 più per 1.00 (da 8 più a 76 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	critico

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 5 chiamate vs 3. Popolazione utenti quitline (Matkin et al., 2019)

1 ¹²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	312/2850 (10.9%)	70/819 (8.5%)	R R 1.28 (1.00 a 1.64)	24 più per 1.00 (da 0 meno a 55 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	critico
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	---------------	--	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 7 chiamate vs 5. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Completamento	Intensivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	134 /1089 (12.3%)	312 /2850 (10.9%)	R R 1.12 2 93 a 1.36	13 più per 1.00 (da 8 meno a 39 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	critico

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 5 chiamate vs 2.
Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)

1 ¹³	studi randomizzati	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	256 /1441 (17.8%)	243 /1443 (16.8%)	R R 1.05 90 a 1.24	8 più per 1.00 (da 17 meno a 40 più)	⊕⊕○○ Bassa	critico
-----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-------------------	---	--	---------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counseling telefonico 5 chiamate vs 1.
Popolazione: utenti quitline (Matkin et al., 2019)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Completamento intenzivo	Completamento intenzivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹⁴	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	104/1046 (9.9%)	86/1143 (7.5%)	R R 1.32 (1.01 a 1.74)	24 più per 1.00 (da 1 a 56 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	critico

Numero di persone astinenti al più lungo follow up. Confronto Counselling telefonico max 2 sessioni. Popolazione: utenti quitline (Matkin et al.,2019)

2 ^{13,14}	studi randomizzati	molto serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	329/2576 (12.8%)	147/1291 (11.4%)	R R 1.22 (1.02 a 1.46)	25 più per 1.00 (da 2 a 52 più)	⊕⊕○○ Bassa	critico
--------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	--	---	---------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow up. Confronto Counselling +3 sessioni. Popolazioni: utenti quitline (Matkin et al. 2019)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Completamento intenzivo	Completamento intenzivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
14,12,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25	studi randomizzati	molto serio ^e	serio ^f	non importante	non importante	nessuno	159 6/1 477 6 (10.8%)	851 /10 833 (7.9%)	R R 1.3 5 (1.15 a 1.59)	27 più per 1.0 00 (da 12 a 46 più)	⊕⊕⊕⊕ Molto bassa	critico

Numero di persone astinenti al più lungo follow up. Confronto Counselling telefonico vs controllo, qualsiasi intensità. Popolazione non utenti quitlines (Matkin et al., 2019)

64,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88	studi randomizzati	molto serio ^g	non importante	non importante	non importante	nessuno	280 1/2 029 4 (13.8%)	211 9/1 964 7 (10.8%)	R R 1.2 5 (1.19 a 1.32)	27 più per 1.0 00 (da 20 a 35 più)	⊕⊕⊕⊕ Bassa	critico
---	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------------------------	-----------------------------------	---	--	---------------	---------

Sottogruppo 1. Confronto Counselling telefonico fino a 2 sessioni. Popolazione: non utenti di quitline (Matkin et al., 2019)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Completamento	Intensività	Relatività (95% CI)	Assoluta (95% CI)		
9 ^{26,27,28,29,30,31,32,33,34}	studi randomizzati	molto serio ^h	non importante	non importante	non importante	nessuno	263/3148 (8.4%)	244/3126 (7.8%)	R 1.09 (0.86 a 1.40)	7 più per 1.00 (da 11 meno a 31 più)	⊕⊕○○ Bassa	critico

Sottogruppo 2. Confronto Counselling telefonico +3 sessioni. Popolazione non utenti di quitline (Matkin et al., 2019)

56 ^{30,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89}	studi randomizzati	molto serio ^g	non importante	non importante	non importante	nessuno	262/1760 (14.9%)	196/1816 (11.6%)	R 1.28 (1.17 a 1.39)	32 più per 1.00 (da 20 più a 45 più)	⊕⊕○○ Bassa	critico
---	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	-----------------------------	--	---------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto Counselling telefonico intensivo v/s minimo. Popolazione: non utenti quitline (Matkin et al., 2019)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Completamento	Intensivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 ^{90,91,92}	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	non importante	non importante	nessuno	299 / 1260 (23.7%)	402 / 1342 (30.0%)	RR 1.27 (1.12 a 1.44)	81 più per 1.00 (da 36 a 132 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	critico

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per i rischi di distorsione non chiari legati alla randomizzazione e alla condizione di cecità dei valutatori di esito
- Abbassato di un livello per i rischi di distorsione non chiari legati alla randomizzazione e alto rischio per la condizione di cecità dei valutatori di esito
- Abbassato di un livello per alto rischio di distorsione legato alla randomizzazione
- Abbassato di due livelli per i rischi di distorsione legati alla randomizzazione uno studio a rischio alto e uno poco chiaro; uno studio ad alto rischio per la cecità dei valutatori di esito
- Abbassato di due livelli perché per i rischi di distorsione legati alla randomizzazione 2 studi ad alto rischio e 6 a rischio poco chiaro; per la cecità dei valutatori di esito: 9 studi ad alto rischio e uno a rischio poco chiaro; 2 studi ad alto rischio per incompletezza dei dati relativi agli esiti
- Abbassato di un livello per eterogeneità I²=71%
- Abbassato di due livelli poiché per i rischi di distorsione legati alla randomizzazione 2 studi sono ad alto rischio e 35 a rischio poco chiaro; per il modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento 3 studi sono ad alto rischio e 36 a rischio poco chiaro, per la cecità dei valutatori di esito 30 studi sono ad alto rischio e 4 a rischio poco chiaro, per la incompletezza dei dati degli esiti 2 studi sono ad alto rischio e 12 a rischio poco chiaro
- Abbassato di due livelli perché tutti gli studi a rischio non chiaro per la randomizzazione e il modo in cui i pazienti sono stati assegnati ai bracci di trattamento e 4 studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori di esito
- Abbassato di un livello perché due studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori di esito ed uno studio a rischio poco chiaro per la randomizzazione

Bibliografia

1. Alterman_AI, Gariti_P, Mulvaney_F. Short- and long-term smoking cessation for three levels of intensity of behavioral treatment. *Psychology of Addictive Behaviors* 2001;15(3):261-4.
2. Aveyard_P, Brown_K, Saunders_C, Alexander_A, Johnstone_E, Munafò_MR, et al. Weekly versus basic smoking cessation support in primary care: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62(10):898-903.
3. Brunner Frandsen_N, Sorensen_M, Hyldahl_TK, Henriksen_RM, Bak_S. Smoking cessation intervention after ischemic stroke or transient ischemic attack. A randomized controlled pilot trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2012;14(4):443-7.
4. Killen_JD, Fortmann_SP, Schatzberg_AF, Arredondo_C, Murphy_G, Hayward_C, et al. Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. *Addiction* 2008;103(8):1381-90.
5. Kim_SS, Kim_S-H, Fang_H, Kwon_S, Shelley_D, Ziedonis_D. A culturally adapted smoking cessation intervention for Korean Americans: A mediating effect of perceived family norm toward quitting. *Journal of Immigrant & Minority Health* 2015;17(4):1120-9.
6. Lifrak_P, Gariti_P, Alterman_AI, McKay_J, Volpicelli_J, Sparkman_T, et al. Results of two levels of adjunctive treatment used with the nicotine patch. *American Journal on Addictions* 1997;6(2):93-8.
7. Nohlert_E, Tegelberg_A, Tillgren_P, Johansson_P, Rosenblad_A, Helgason_AR. Comparison of a high and a low intensity smoking cessation intervention in a dentistry setting in Sweden: a randomized trial. *BMC Public Health* 2009;9:121.
8. Tonnesen_P, Mikkelsen_K, Bremann_L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130(2):334-42.
9. Weissfeld_JL, Holloway_JL. Treatment for cigarette smoking in a Department of Veterans Affairs outpatient clinic. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:973-7.
10. Williams_JM, Steinberg_ML, Zimmermann_MH, Gandhi_KK, Stipelman_B, Budsock_PD, et al. Comparison of two intensities of tobacco dependence counseling in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2010;38(4):384-93.
11. Wu D, Ma GX, Zhou K, Zhou D, Liu A, Poon AN. The effect of a culturally tailored smoking cessation for Chinese American smokers. *Nicotine & Tobacco Research* 2009;11(12):1448-57.
12. Rabius_V, Pike_KJ, Hunter_J, Wiatrek_D, McAlister_AL. Effects of frequency and duration in telephone counselling for smoking cessation. *Tobacco Control* 2007;16 Suppl 1:i71-4.
13. Hollis_JF, McAfee_TA, Fellows_JL, Zbikowski_SM, Stark_M, Riedlinger_K. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. *Tobacco Control* 2007;16 Suppl 1:i53-9.
14. Zhu_SH, Stretch_V, Balabanis_M, Rosbrook_BP, Sadler_G, Pierce_JP. Telephone counseling for smoking cessation – effects of single-session and multiple-session interventions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996;64(1):202-11.
15. Nohlert_E, Öhrvik_J, Helgason_ÁR. Effectiveness of proactive and reactive services at the Swedish National Tobacco Quitline in a randomized trial. *Tobacco Induced Diseases* 2014;12(1):9.
16. Gilbert_H, Sutton_S. Evaluating the effectiveness of proactive telephone counselling for smoking cessation in a randomized controlled trial. *Addiction* 2006;101(4):590-8.
17. Sims_TH, McAfee_T, Fraser_DL, Baker_TB, Fiore_MC, Smith_SS. Quitline cessation counseling for young adult smokers: a randomized clinical trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2013;15(5):932-41.
18. Zhu_SH, Anderson_CM, Tedeschi_GJ, Rosbrook_B, Johnson_CE, Byrd_M, et al. Evidence of real-world effectiveness of a telephone quitline for smokers. *New England Journal of Medicine* 2002;347(14):1087-93.
19. Borland R, Balmford J, Segan C, Livingston P, Owen N. The Effectiveness of personalized smoking cessation strategies for callers to a Quitline service. *Addiction* 2003;98(6):837-46.
20. Borland_R, Segan_CJ, Livingston_PM, Owen_N. The effectiveness of callback counselling for smoking cessation: a randomized trial. *Addiction* 2001;96(6):881-9.
21. Rabius_V, McAlister_AL, Geiger_A, Huang_P, Todd_R. Telephone counseling increases cessation rates among young adult smokers. *Health Psychology* 2004;23(5):539-41.
22. Zhu_SH, Cummins_SE, Wong_S, Gamst_AC, Tedeschi_GJ, Reyes- Nocon_J. The effects of a multilingual telephone quitline for Asian smokers: a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(4):299-310.
23. Ferguson_J, Docherty_G, Bauld_L, Lewis_S, Lorgelly_P, Boyd_KA, et al. Effect of offering different levels of support and free nicotine replacement therapy via an English national telephone quitline: randomised controlled trial. *BMJ* March 2012;344:e1696.
24. Cummins_SE, Tedeschi_GJ, Anderson_CM, Zhu_SH. Telephone intervention for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *American Journal of Preventive Medicine* 2016;51(3):318-26.
25. Smith_PM, Cameron_R, McDonald_PW, Kawash_B, Madill_C, Brown_KS. Telephone counseling for population-based smoking cessation. *American Journal of Health Behavior* 2004;28(3):231-41.
26. Fiore_MC, McCarthy_DE, Jackson_TC, Zehner_ME, Jorenby_DE, Mielke_M, et al. Integrating smoking cessation treatment into primary care: An effectiveness study. *Preventive Medicine* 2004;38(4):412-20.
27. Lando_HA, Hellerstedt_WL, Pirie_PL, McGovern_PG. Brief supportive telephone outreach as a recruitment and intervention strategy for smoking cessation. *American Journal of Public Health* 1992;82(1):41-6.

28. Lichtenstein_E, Boles_SM, Lee_ME, Hampson_SE, Glasgow_RE, Fellows_J. Using radon risk to motivate smoking reduction II: randomized evaluation of brief telephone counseling and a targeted video. *Health Education Research* 2008;23(2):191-201.
29. Lichtenstein_E, Andrews_JA, Lee_ME, Glasgow_RE, Hampson_SE. Using radon risk to motivate smoking reduction: evaluation of written materials and brief telephone counselling. *Tobacco Control* 2000;9(3):320-6
30. Miguez_MC, Becoña_E. Evaluating the effectiveness of a single telephone contact as an adjunct to a self-help intervention for smoking cessation in a randomized controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2008;10(1):129-35
31. Lipkus_IM, Lyna_PR, Rimer_BK. Using tailored interventions to enhance smoking cessation among African-Americans at a community health center. *Nicotine & Tobacco Research* 1999;1(1):77-85.
32. Ossip Klein_DJ, Carosella_AM, Krusch_DA. Self-help interventions for older smokers. *Tobacco Control* 1997;6(3):188-93.
33. Rimer BK, Orleans CT, Fleisher L, Cristinzio S. Does tailoring matter? The impact of a tailored guide on ratings and short-term smoking-related outcomes for older smokers. *Health Education Research*; 1994.
34. Stotts_AL, Diclemente_CC, Dolan-Mullen_P. One-to-one - Amotivational intervention for resistant pregnant smokers. *Addictive Behaviors* 2002;27(2):275-92
35. Abdullah_AS, Mak_YW, Loke_AY, Lam_TH. Smoking cessation intervention in parents of young children: a randomized controlled trial. *Addiction* 2005;100(11):1731-40
36. An_IC, Zhu_S-H, Nelson_DB, Arikian_NJ, Nugent_S, Partin_MR, et al. Benefits of telephone care over primary care for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 2006;166(5):536-42.
37. Aveyard_P, GriEIn_C, Lawrence_T, Cheng_KK. A controlled trial of an expert system and self-help manual intervention based on the stages of change versus standard self-help materials in smoking cessation. *Addiction* 2003;98(3):345-54.
38. Bastian_LA, Fish_LJ, Peterson_BI, Biddle_AK, Garst_J, Lyna_P, et al. Assessment of the impact of adjunctive proactive telephone counseling to promote smoking cessation among lung cancer patients' social networks. *American Journal of Health Promotion* 2013;27(3):181-90.
39. Blebil_AQ, Sulaiman_SA, Hassali_MA, Dujaili_JA, Zin_AM. Impact of additional counselling sessions through phone calls on smoking cessation outcomes among smokers in Penang State, Malaysia. *BMC Public Health* 2014;14:460.
40. Borland_R, Balmford_J, Bishop_N, Segan_C, Piterman_L, McKay-Brown_L, et al. In-practice management versus quitline referral for enhancing smoking cessation in general practice: A cluster randomized trial. *Family Practice* 2008;25(5):382-9
41. Boyle_RG, Solberg_LI, Asche_SE, Maciosek_MV, Boucher_JL, Pronk_NP. Proactive recruitment of health plan smokers into telephone counseling. *Nicotine & Tobacco Research* 2007;9(5):581-9.
42. Brown_S, Hunt_G, Owen_N. The effect of adding telephone contact to self-instructional smoking-cessation materials. *Behavior Change* 1992;9:216-22.43.
43. Brunette_MF, Pratt_SI, Bartels_SJ, Scherer_EA, Sigmon_SC, Ferron_JC, et al. Randomized trial of interventions for smoking cessation among medicaid beneficiaries with mental illness. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 2017;69(3):appips201700245.
44. Chan_SS, Wong_DC, Cheung_YT, Leung_DY, Lau_L, Lai_V, et al. A block randomized controlled trial of a brief smoking cessation counselling and advice through short message service on participants who joined the Quit to Win Contest in Hong Kong. *Health Education Research* 2015;30(4):609-21
45. Chouinard_MC, Robichaud-Ekstrand_S. The effectiveness of a nursing inpatient smoking cessation program in individuals with cardiovascular disease. *Nursing Research* 2005;54(4):243-54.
46. Cossette_S, Frasure-Smith_N, Robert_M, Chouinard_MC, Juneau_M, Guertin_MC, et al. A pre-assessment for nursing intervention to support tobacco cessation in patients hospitalized for cardiac problems: a pilot study (So-Live) [Évaluation préliminaire d'une intervention infirmière de soutien à la cessation tabagique chez des patients hospitalisés pour un problème cardiaque : étude pilote (So-Live)]. *Recherche En Soins Infirmiers* 2011;June(105):60-75.
47. Cummins_SE, Gamst_AC, Brandstein_K, Seymann_GB, KlonoE-Cohen_H, Kirby_CA, et al. Helping hospitalized smokers: a factorial RCT of nicotine patches and counseling. *American Journal of Preventive Medicine* 2016;51(4):578-86.
48. Curry_SJ, McBride_C, Grothaus_LC, Louie_D, Wagner_EH. A randomized trial of self-help materials, personalized feedback, and telephone counselling with nonvolunteer smokers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995;63(6):1005-14.
49. Duffy_SA, Ronis_DL, Valenstein_M, Lambert_MT, Fowler_KE, Gregory_L, et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006;15(11):2203-8.
50. Ebbert_JO, Carr_AB, Patten_CA, Morris_RA, Schroeder_DR. Tobacco use quitline enrollment through dental practices: a pilot study. *Journal of the American Dental Association* 2007;138(5):595-601.
51. Ellerbeck_EF, Mahnken_JD, Cupertino_AP, Cox_LS, Greiner_KA, Mussulman_LM, et al. Effect of varying levels of disease management on smoking cessation: a randomized trial.[see comment]. *Annals of Internal Medicine* 2009;150(7):437-46.

52. Emmons_KM, Puleo_E, Park_E, Gritz_ER, Butterfield_RM, Weeks_JC, et al. Peer-delivered smoking counseling for childhood cancer survivors increases rate of cessation: The Partnership for Health Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(27):6516-23.
53. Flöter_S, Kröger_C. Effectiveness of telephone aftercare following a smoking cessation program for women on inpatient rehabilitation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 2009;134(47):2382-7
54. Fraser_D, Kobinsky_K, Smith_SS, Kramer_J, Theobald_WE, Baker_TB. Five population-based interventions for smoking cessation: a MOST trial. *Translational Behavioral Medicine* 2014;4(4):382-90.
55. Girgis_S, Adily_A, Velasco_MJ, Zwar_NA, Jalaludin_BB, Ward_JE. Feasibility, acceptability and impact of a telephone support service initiated in primary medical care to help Arabic smokers quit. *Australian Journal of Primary Health* 2011;17(3):274-81.
56. Graham_AL, Cobb_NK, Papandonatos_GD, Moreno_JL, Kang_H, Tinkelman_DG, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation.[Erratum in *Arch Intern Med.* 2011 Mar 14;171(5):395]. *Archives of Internal Medicine* 2011;171(1):46-53
57. Hanssen_TA, Nordrehaug_JE, Eide_GE, Hanestad_BR. Does a telephone follow-up intervention for patients discharged with acute myocardial infarction have long-term effects on health-related quality of life? A randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing* 2009;18(9):1334-45.
58. Holmes-Rovner_M, Stommel_M, Corser_WD, Olomu_A, Holtrop_JS, Siddiqi_A, et al. Does outpatient telephone coaching add to hospital quality improvement following hospitalization for acute coronary syndrome?. *Journal of General Internal Medicine* 2008;23(9):1464-70.
59. Hughes_JR, Solomon_LJ, Livingston_AE, Callas_PW, Peters_EN. A randomized, controlled trial of NRT-aided gradual vs. abrupt cessation in smokers actively trying to quit. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Sep 1;111(1-2):105-13
60. Lando_HA, Rolnick_S, Klevan_D, Roski_J, Cherney_L, Lauger_G. Telephone support as an adjunct to transdermal nicotine in smoking cessation. *American Journal of Public Health* 1997;87(10):1670-4.
61. Lipkus_IM, McBride_CM, Pollak_KI, Schwartz-Bloom_RD, Tilson_E, Bloom_PN. A randomized trial comparing the effects of self-help materials and proactive telephone counseling on teen smoking cessation. *Health Psychology* 2004;23(4):397-406.
62. McBride_CM, Baucom_DH, Peterson_BL, Pollak_KI, Palmer_C, Westman_E, et al. Prenatal and postpartum smoking abstinence - A partner-assisted approach. *American Journal of Preventive Medicine* 2004;27(3):232-8.
63. McBride_CM, Scholes_D, Grothaus_LC, Curry_SJ, Ludman_E, Albright_J. Evaluation of a minimal self-help smoking cessation intervention following cervical cancer screening. *Preventive Medicine* 1999 b;29(2):133-8.
64. McBride_CM, Curry_SJ, Lando_HA, Pirie_PL, Grothaus_LC, Nelson_JC. Prevention of relapse in women who quit smoking during pregnancy. *American Journal of Public Health* 1999 a;89(5):706-11.
65. McClure_JB, Catz_SL, Ludman_EJ, Richards_J, Riggs_K, Grothaus_L. Feasibility and acceptability of a multiple risk factor intervention: the Step Up randomized pilot trial. *BMC Public Health* 2011;11:167.
66. McClure_JB, Westbrook_E, Curry_SJ, Wetter_DW. Proactive, motivationally enhanced smoking cessation counseling among women with elevated cervical cancer risk. *Nicotine & Tobacco Research* 2005;7(6):881-9.
67. Macleod_ZR, Charles_MA, Arnaldi_VC, Adams_IM. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. *Medical Journal of Australia*; 2003.
68. Metz_K, Flöter_S, Kroger_C, Donath_C, Piontek_D, Gradl_S. Telephone booster sessions for optimizing smoking cessation for patients in rehabilitation centers.. *Nicotine & Tobacco Research* 2007;9(8):853-63.; 2007.
69. clinicaltrials.gov/show/study/NCT00534404. iQuit Smoking: a randomized trial of internet access to nicotine patches.. 2007.
70. Ockene_JK, Kristeller_J, Goldberg_R, Amick_TL, Pekow_PS, Hosmer_D, et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial.. *Journal of General Internal Medicine*; 1991.
71. Orleans_CT, Schoenbach_VJ, Wagner_EH, Quade_D, Salmon_MA, Pearson_DC et al. Self-help quit smoking interventions: effects of self-help materials, social support instructions, and telephone counseling.. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1991.
72. Osinubi_OY, Moline_J, Rovner_E, Sinha_S, Perez-Lugo_M, Demissie_K et al. A pilot study of telephone-based smoking cessation intervention in asbestos workers.. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*; 2003.
73. Peterson_AV Jr, Marek_PM, Kealey_KA, Bricker_JB, Ludman_EJ, HeEner_JL. Does effectiveness of adolescent smoking cessation intervention endure into young adulthood? 7-year follow-up results from a group-randomized trial.. *PloS One*; 2016.
74. Prochaska_JO, Di Clemente_CC, Velicer_WF, Rossi_JS. Standardized, individualized, interactive, and personalized self-help programs for smoking cessation. *Health Psychology*; 1993.
75. Prochaska_JO, Velicer_WF, Fava_JL, Ruggiero_L, Laforge_RG, Rossi_JS, et al. Counselor and stimulus control enhancements of a stage-matched expert system intervention for smokers in a managed care setting.. *Preventive Medicine*; 2001.
76. Ramon_JM, Nerin_I, Comino_A, Pinet_C, Abella_F, Carreras_JM, et al. A multicentre randomized trial of combined individual and telephone counselling for smoking cessation.. *Preventive Medicine*; 2013.
77. Reid_RD, Pipe_A, Dafoe_WA. Is telephone counselling a useful addition to physician advice and nicotine replacement therapy in helping patients to stop smoking? A randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*; 1999.

78. Reid RD, Pipe AL, Quinlan B, Oda J. Interactive voice response telephony to promote smoking cessation in patients with heart disease: A pilot study.. *Patient Education and Counseling*; 2007.
79. Rigotti NA, Park ER, Regan S, Chang Y, Perry K, Loudin B, et al.. Efficacy of telephone counseling for pregnant smokers: a randomized controlled trial.. *Obstetrics and Gynecology*; 2006.
80. Schlam TR, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM, Collins LM et al.. Comparative effectiveness of intervention components for producing long-term abstinence from smoking: a factorial screening experiment. *Addiction*; 2016.
81. Schuck K, Bricker JB, Otten R, Kleinjan M, Brandon TH, Engels RC. *Addiction* 2014;109(5):830-41.. Effectiveness of proactive quitline counselling for smoking parents recruited through primary schools: results of a randomized controlled trial.; 2014.
82. Solomon LJ, Scharoun GM, Flynn BS, Secker-Walker RH, Sepinwall D. Free nicotine patches plus proactive telephone peer support to help low-income women stop smoking.. *Preventive Medicine*; 2000.
83. Solomon LJ, Marcy TW, Howe KD, Skelly JM, Reinier K, Flynn BS. Does extended proactive telephone support increase smoking cessation among low-income women using nicotine patches?. *Preventive Medicine*; 2005.
84. Swan GE, McClure JB, Jack LM, Zbikowski SM, Javitz HS, Catz SL, et al.. Behavioral counseling and varenicline treatment for smoking cessation. *American Journal of Preventive Medicine*; 2010.
85. Thomas JL, Luo X, Bengtson J, Wang Q, Ghidai W, Nyman J et al. Enhancing Quit & Win contests to improve cessation among college smokers: a randomized clinical trial.. *Addiction*; 2016.
86. Tzelepis F, Paul CL, Wiggers J, Walsh RA, Knight J, Duncan SL et al.. A randomised controlled trial of proactive telephone counselling on cold-called smokers; cessation rates. *Tobacco Control*; 2011.
87. Velicer WF, Friedman RH, Fava JL, Gulliver SB, Keller S, Sun X et al. Evaluating nicotine replacement therapy and stage-based therapies in a population-based effectiveness trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 2006.
88. Young JM, Girgis S, Bruce TA, Hobbs M, Ward JE. Acceptability and effectiveness of opportunistic referral of smokers to telephone cessation advice from a nurse: a randomised trial in Australian general practice. *BMC Family Practice*; 2008.
89. Sorensen G, Barbeau EM, Stoddard AM, Hunt MK, Goldman R, Smith A et al.. Tools for health: the efficacy of a tailored intervention targeted for construction laborers.. *Cancer Causes & Control*; 2007.
90. Miller NH, Smith PM, DeBusk RF, Sobel DS, Taylor CB. Smoking cessation in hospitalized patients - Results of a randomized trial. *Archives of Internal Medicine* 1997;157(4):409-15.
91. Piper ME, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM, Collins LM, et al. Identifying effective intervention components for smoking cessation: a factorial screening experiment. *Addiction* 2016;111(1):129-41
92. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(19):2337-44.

Report di valutazione economica

Matteo Ruggeri

Centro Nazionale per l'HTA – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo è molto ricca ed eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e tengono conto della conoscenza scientifica e dei trattamenti approvati e/o utilizzati all'epoca della relativa pubblicazione.

Inoltre, molti studi prendono in considerazione differenti strategie di trattamento che, in molti casi, combinano interventi terapeutici con interventi di counselling e di tipo comportamentale. Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano. Per questi motivi si rende necessario condurre un'analisi ad hoc.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di condurre un'analisi economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze. Sono inoltre stimati i costi inerenti il contesto italiano.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;

In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;

Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;

Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale.

Anche sulla base delle evidenze estrapolate nella revisione della letteratura, si procede ad una stima dei costi inerenti il contesto italiano.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori che hanno deciso di smettere

Intervento: counseling in diverse modalità

Comparatore: altri interventi di counselling, supporto psicologico/comportamentale finalizzato alla cessazione da fumo

Outcomes: cost/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche "piene", ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: Pubmed, Embase, Econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (Drummond, 2005; Ruggeri, 2015) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;

Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;

Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Analisi dei costi

L'analisi dei costi ha l'obiettivo di stimare le risorse necessarie in un contesto italiano. L'analisi tiene conto delle informazioni reperite nella revisione della letteratura, relativamente al personale coinvolto, al numero di visite ed alle tecnologie utilizzate. Viene considerata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, sia per quanto riguarda l'identificazione e la remunerazione delle risorse utilizzate, sia per quanto riguarda la misurazione dell'impegno dei professionisti coinvolti in termini di visite e durata delle stesse.

La valorizzazione monetaria delle visite di counselling viene effettuata utilizzando il tariffario delle prestazioni ambulatoriali

ed una stima del costo/ visita del medico di medicina generale.

Nel caso del coinvolgimento dell'infermiere, viene ipotizzata una visita della durata di 15 minuti tariffata utilizzando il costo orario medio reperito da fonti ISTAT.

Altre figure professionali, che pure in letteratura vengono considerate (s.: psicologo, farmacista, allied professionals, physician assistant), non vengono incluse nell'analisi in quanto non attualmente coerenti con il contesto italiano.

Risultati

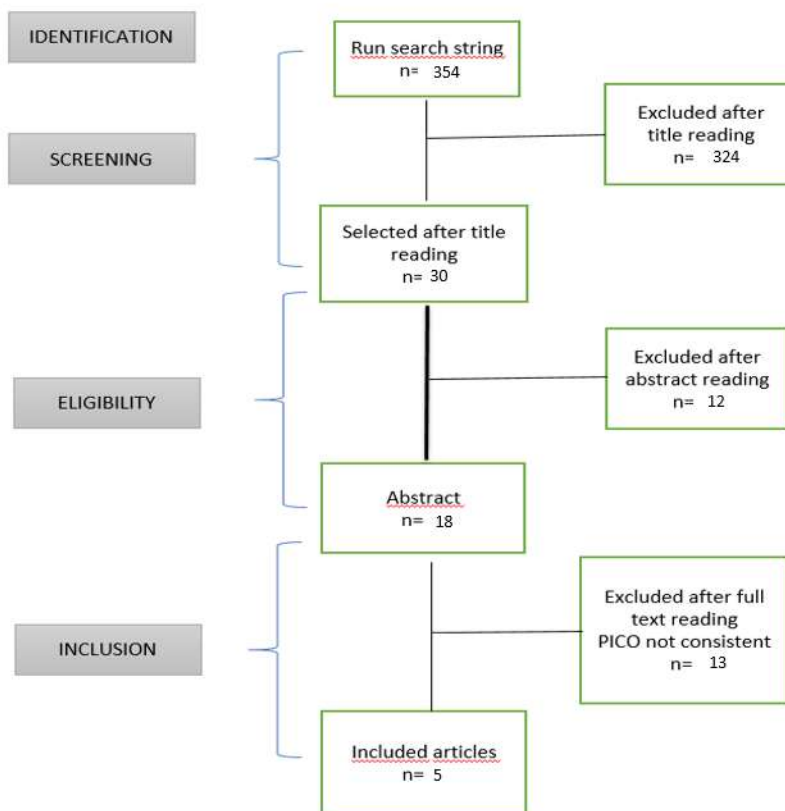
Estrapolazione delle evidenze

La ricerca ha dato come risultato (dopo l'eliminazione dei duplicati) l'estrapolazione di 354 lavori. Di questi, 324 sono stati eliminati dopo la lettura del titolo perché revisioni sistematiche della letteratura o trial clinici non recanti stime dei costi o perché case reports.

Dei 30 rimanenti, 12 sono stati esclusi dopo la lettura dell'abstract in quanto non riportanti dati di tipo economico o perché non riportavano risultati relativi al counseling

Dei 18 rimasti, ne sono stati eliminati 13 dopo la lettura del full text in quanto non coerenti con il PICO model. La figura 1. Riporta la PRISMA flow chart relativa al processo di selezione dei lavori inclusi nell'analisi.

Figura 1. PRISMA flow chart



Richter et al. (2015)

L'intento dello studio era valutare l'efficacia comparativa e l'efficacia in termini di costi di due modelli di counselling: telemedicina fornita presso centri di assistenza primaria (ITM) rispetto alla consulenza telefonica, fornita ai fumatori nelle loro case (telefono).

I fumatori (n=566) sono stati reclutati offline da 20 cliniche di assistenza primaria (ITM) in tutto il Kansas. Sono stati assegnati in modo casuale per ricevere 4 sessioni di ITM o 4 sessioni di consulenza telefonica. I pazienti in ITM hanno ricevuto consulenza video in tempo reale, simile a Skype, fornita da computer/webcam nelle sale d'esame della clinica. Tre consulenti qualificati a tempo pieno hanno fornito la consulenza. La durata e il contenuto della consulenza erano gli stessi in entrambi i gruppi sia in spagnolo che in inglese. Entrambi i gruppi hanno anche ricevuto materiali identici e assistenza nella selezione e nell'ottenimento di farmaci per la cessazione. L'outcome primario verificato era l'astinenza dal fumo al mese 12, utilizzando un'analisi intent-to-treat.

I risultati non hanno supportato la superiorità dell'ITM rispetto alla consulenza telefonica per aiutare i pazienti rurali a smettere di fumare. L'ITM ha aumentato l'utilizzo della farmacoterapia di cessazione e ha prodotto una maggiore soddisfazione dei partecipanti, ma la consulenza telefonica era significativamente meno costosa.

Berndt et al., 2016

Lo studio ha esaminato la costo efficacia di due interventi di counselling per la cessazione dal fumo rivolti a pazienti con

diagnosi di malattia coronarica. I due interventi differiscono nelle loro modalità e sono stati valutati da un punto di vista sociale.

In uno studio controllato randomizzato condotto nei reparti ospedalieri olandesi, i pazienti cardiopatici che fumavano prima del ricovero sono stati assegnati alle cure abituali (n = 245), al counselling telefonico (n = 223) o alla counselling face to face (n = 157). Gli interventi hanno avuto una durata di 3 mesi e sono stati combinati con un trattamento farmacologico basato su cerotti alla nicotina.

I risultati hanno dimostrato come il counselling telefonico aveva la più alta probabilità di essere economicamente vantaggioso. Anche il counselling faccia a faccia è risultata più conveniente rispetto alle cure abituali. Non sono stati riscontrati miglioramenti e differenze significative nei QALY tra le tre condizioni.

Ipotizzando una disponibilità a pagare di € 20.000 per paziente astinente, il counselling telefonico sarebbe un intervento per smettere di fumare altamente conveniente per pazienti cardiopatici.

Cao et al., 2022

Nel contesto di un programma di screening per il cancro al polmone, lo studio utilizza una prospettiva sociale per modellare la costo efficacia di un programma di counselling telefonico della durata di 8 settimane rispetto a 3 settimane (più sostituzione della nicotina) e rispetto al solo screening. I costi sono espressi in dollari del 2021 e gli effetti in termini di anni di vita guadagnati, e di anni di vita aggiustati per la qualità [QALY]. Le analisi di sensibilità hanno testato gli effetti della variazione dei tassi e dei costi di cessazione; tutte le analisi presupponevano una non ricaduta dopo aver smesso.

I costi relativi al protocollo di 8 settimane rispetto a 3 settimane sono stati di \$ 380,23 rispetto a \$ 144,93 a persona e le percentuali di abbandono sono state rispettivamente del 7,14% rispetto al 5,96%. La strategia meno costosa era un counselling di 3 settimane. Un counselling di 8 settimane (rispetto a 3 settimane) ha aumentato i costi ma ha guadagnato QALY per un rapporto costo-efficacia incrementale di \$ 4029 per QALY.

Bauld et al., 2011

Uno studio osservazionale con il follow-up di 1 anno ha preso in considerazione due servizi di counselling per la cessazione del fumo del Servizio Sanitario Nazionale Britannico a Glasgow ed è stato utilizzato per informare un'analisi del rapporto costo-efficacia. Un servizio prevedeva 7 settimane di counselling di gruppo (n = 411) e l'altro consisteva in un massimo di 12 settimane di consulenza individuale con i farmacisti (n = 1.374). Gli ausili farmacologici per smettere (ad esempio, la terapia sostitutiva della nicotina) erano disponibili per tutti i partecipanti.

I tassi di cessazione sono stati calcolati per ciascun servizio a 52 settimane dalla data di cessazione e sono stati utilizzati per una valutazione economica del rapporto costo-efficacia sia annuale che life time. Un modello di Markov è stato sviluppato per stimare i potenziali risultati in termini di costo per anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) guadagnati.

L'intervento di gruppo ha raggiunto un tasso di abbandono più elevato (6,3%) rispetto al servizio di farmacia (2,8%), ma è stato più intensivo e ha richiesto maggiori costi generali. L'analisi della durata ha prodotto un costo incrementale per QALY di £ 4.800 per il counselling di gruppo e £ 2.600 per la consulenza individuale in farmacia.

Duffy et al., 2015

Il framework Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, and Maintenance (RE-AIM) è stato utilizzato per valutare un intervento di counselling telefonico volontario seguito da un follow up implementato all'interno di un programma più ampio per la cessazione da fumo in un ospedale per veterani (VA).

Dei 131 veterani indirizzati al counselling telefonico con follow-up, il 19% è stato raggiunto 0-1 volte, mentre l'81% è stato raggiunto 2-4 volte. I tassi di interruzione a 60 giorni con prevalenza puntuale a sette giorni (estratti dall'EMR) per coloro che sono stati raggiunti 2-4 volte sono stati del 26%, rispetto all'8% tra coloro che sono stati raggiunti 0-1 volte (p = 0,06). I tassi di abbandono su 60 giorni sono stati del 33% per quelli raggiunti 2-4 volte, rispetto al 4% di quelli raggiunti 0-1 volte (p < 0,01). Il costo per l'ospedale era di \$ 21 per partecipante e il costo per dimissioni era di \$ 92.

Valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze

Come mostrato nella tabella 1, la qualità delle evidenze riportate è di livello medio, con un punteggio medio del 63,8%.

In questo caso, rispetto ai reporting standards suggeriti dalla checklist CHEERS, è da notare come il requisito mancante più ricorrente è l'utilizzo di indicatori QALYs, soprattutto negli studi basati su clinical trials. Altro requisito spesso mancante è la specificazione delle unità di misura fisiche con riguardo alle risorse che generano i costi. Le analisi di sensibilità spesso sono condotte utilizzando metodi fra loro difficilmente comparabili e non sempre seguono un approccio probabilistico. Quando questo è presente, raramente sono riportati i parametri di scala e di forma utilizzati per costruire le distribuzioni stocastiche.

Un altro importante fattore di criticità è che nella maggioranza dei casi le ipotesi strutturali del modello non considerano l'eventualità di ricadute in un orizzonte temporale life-time. Inoltre, essendo una buona parte degli studi basata su clinical trials, l'orizzonte temporale si ferma alla durata della sperimentazione.

In riferimento alla generalizzabilità delle evidenze (Tabella 2.) è da considerare come la differenza nei setting di riferimento dei lavori selezionati, non consente di considerare gli studi né generalizzabili né adattabili alla realtà italiana, secondo i criteri stabiliti.

SECTION/ITEM	FREQUENCY (%)
TITLE AND ABSTRACT	
TITLE	100
ABSTRACT	70
INTRODUCTION	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	80
METHODS	
TARGET POPULATION AND GROUPS	60
SETTING AND LOCATION	50
STUDY PERSPECTIVE	95
COMPARATORS	75
TIME HORIZON	50
DISCOUNT RATES	50
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	65
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	80
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	80
ESTIMATING RESOURCES AND COST	60
CURRENCY AND CONVERSION	60
CHOICE OF MODEL	75
ASSUMPTIONS	80
ANALYTIC METHODS	60
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	60
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	80
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	60
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	50
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	60
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	80
CONFLICT OF INTEREST	80
TOTAL	73.3%

Tabella 2. Counseling. Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	Frequency (%)
multicenter study (only for trial based)	15%
context and description of the alternatives	100%
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	74%
adoption of a broad study perspective	90%
clinical and cost data referring to the entire population	90%
preference data relevant to the study population	15%
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	50%
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	60%
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	60%
reporting of epidemiology (if relevant)	Na
reported source of utility data	90%
separate reporting of resources and unit costs	40%
RESULT	no studies adaptable to Italy

Analisi dei costi

Lo studio delle evidenze di letteratura ha consentito di identificare il disegno di tre programmi di counseling che possono essere adattati al contesto italiano. Il primo attiene al coinvolgimento del solo medico di medicina generale con 2 visite al

mese per un totale di €24 annui. Non è possibile in questa sede identificare scenari diversi a seconda dell'utilizzo del tipo di tecnologia o materiali con cui il programma di counseling viene messo in atto, data la mancanza di dati a disposizione. Per questo motivo si è ipotizzata una tariffa forfettaria di 2 € a visita, rappresentativa del consumo di risorse dovuto a call telefonico o ad utilizzo di piattaforma informatica o alla distribuzione di materiali informative.

Nel secondo caso si ipotizza un coinvolgimento del medico di medicina generale all'inizio del programma, alla fine e dopo sei mesi dall'inizio per un totale di 3 visite annue. A ciò si aggiunge una attività di counseling effettuata dall'infermiere in un setting territoriale per un totale di 24 visite annue.

Nel terzo caso si ipotizza in un setting ambulatoriale di effettuare 24 visite specialistiche l'anno tariffate coerentemente con il prontuario delle prestazioni ambulatoriali il cui valore comprende sia il personale che l'utilizzo del materiale.

La tabella 3. mostra i risultati dell'analisi dei costi nel contesto italiano. Dalle evidenze si evince come il programma meno costoso sia quello che prevede il coinvolgimento dell'infermiere che affianco il medico di medicina generale. Il più costoso è invece quello che prevede che le attività di counseling avvengano in un setting ambulatoriale e vengano remunerate considerando la tariffa delle visite specialistiche prevista dal tariffario nazionale delle prestazioni ambulatoriali.

Tabella 3. Analisi dei costi di differenti programmi di counselling nel contesto italiano

Risorse	MMG [^]			infermiere [^]			visita ambulatoriale*		
	risorse	tariffa	totale	risorse	tariffa	totale	risorse	tariffa	totale
utilizzo dispositivi/materiali	24	€ 2,00	€ 48,00	24	€ 2,00	€ 48,00	na	na	na
personale medico	24	€ 13,00	€ 312,00	3	€ 13,00	€ 39,00	24	€ 20,66	€ 495,84
personale di assistenza	0	0	-	24	€ 8,50	€ 204,00	na	na	na
TOTALE		€ 360,00			€ 291,00			€ 495,84	

*le risorse identificate riguardano il numero di visite annuali e la tariffa è quella relativa alla prestazione ambulatoriale come da tariffario nazionale

[^] le risorse identificate riguardano le visite ipotizzando una durata di 30 minuti ciascuna

Bibliografia

- Richter KP, Shireman TI, Ellerbeck EF, Cupertino AP, Catley D, Cox LS, Preacher KJ, Spaulding R, Mussulman LM, Nazir N, Hunt JJ, Lambert L. Comparative and cost effectiveness of telemedicine versus telephone counseling for smoking cessation. *J Med Internet Res.* 2015 May 8;17(5):e113. doi: 10.2196/jmir.3975. Erratum in: *J Med Internet Res.* 2015;17(6):e124. Catley, Delwyn [Added].
- Berndt N, Bolman C, Lechner L, Max W, Mudde A, de Vries H, Evers S. Economic evaluation of a telephone- and face-to-face-delivered counseling intervention for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Eur J Health Econ.* 2016 Apr;17(3):269-85. doi: 10.1007/s10198-015-0677-x.
- Cao P, Smith L, Mandelblatt JS, Jeon J, Taylor KL, Zhao A, Levy DT, Williams RM, Meza R, Jayasekera J. Cost-Effectiveness of a Telephone-Based Smoking Cessation Randomized Trial in the Lung Cancer Screening Setting. *JNCI Cancer Spectr.* 2022 Jul 1;6(4):pkac048. doi: 10.1093/jncics/pkac048.
- Bauld L, Boyd KA, Briggs AH, Chesterman J, Ferguson J, Judge K, Hiscock R. One-year outcomes and a cost-effectiveness analysis for smokers accessing group-based and pharmacy-led cessation services. *Nicotine Tob Res.* 2011 Feb;13(2):135-45. doi: 10.1093/ntr/ntq222.
- Duffy SA, Ewing LA, Louzon SA, Ronis DL, Jordan N, Harrod M. Evaluation and costs of volunteer telephone cessation follow-up counseling for Veteran smokers discharged from inpatient units: a quasi-experimental, mixed methods study. *Tob Induc Dis.* 2015 Feb 5;13(1):4. doi: 10.1186/s12971-015-0028-9.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sul counselling (modalità e sessioni).

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle indicazioni di buona pratica clinica relative al quesito *“Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, quale modalità (incontri in presenza, quit-line, contatti a distanza telefonici o videochiamata) e intensità (numero e durata) delle sessioni è più efficace?”* ha avuto la durata di 3 settimane, dal 9 gennaio al 30 gennaio 2023.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica sulla seguente raccomandazione e indicazioni di buona pratica clinica.

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 1 stakeholder, appartenente a Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche), ha risposto al questionario. Le tabelle sotto riportano il grado di accordo espresso dallo stakeholder per ciascuna domanda del questionario.

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il panel raccomanda un intervento di counselling con interazione diretta terapeuta-paziente (in presenza o in videochiamata) rispetto a un intervento di counselling telefonico. [Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove].

Tabella 1. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	5

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il panel raccomanda un intervento di counselling intensivo che dovrebbe comprendere un minimo di 4 sessioni fino a un massimo di 10 sessioni. [Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove].

Tabella 2. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	5

*Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 4 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Indicazioni di buona pratica clinica:

1. Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, sigaretta elettronica e prodotti contenenti nicotina, è ragionevole utilizzare un intervento di Counselling con interazione diretta terapeuta-paziente (in presenza o in videochiamata) rispetto a un intervento di Counselling solo telefonico.

2. Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, sigaretta elettronica e prodotti contenenti nicotina, è ragionevole utilizzare un intervento di Counselling intensivo che dovrebbe comprendere un minimo di 4 sessioni fino a un massimo di 10 sessioni di intervento individuale o di gruppo in un anno.

Sulle Indicazioni di buona pratica sono stati inseriti due commenti consultabili al link di seguito indicato.

Preso atto dei commenti degli stakeholder, e forniti i necessari chiarimenti, il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni e le indicazioni di buona pratica clinica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

INTERVENTI DIGITALI

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di interventi via web, social media o app per dispositivi mobili rispetto a nessun intervento?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Partecipanti: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Interventi:

- Interventi via Web definiti come accesso online a pagine web e portali;
- App o messaggi di testo (SMS) e altre modalità di comunicazione via Wireless e telefoni cellulari; Programmi computer-based. Il programma deve essere scaricato e installato su computer prima di essere utilizzato;
- Altre piattaforme: social media (Facebook, Twitter, Instagram), Chat rooms, giochi digitali, o dispositivi specifici volti a migliorare l'astinenza dal fumo.

Un intervento viene considerato interattivo se viene descritto il tipo di informazione e di interazione con la popolazione target. Un intervento viene considerato "personalizzato" o su "misura" quando si basa su messaggi o contenuti personalizzati inviati direttamente ai partecipanti.

Confronti: Altri interventi digitali, trattamento standard (così come definito dagli autori), nessun intervento. Per trattamento standard si intende materiale di auto-aiuto, materiale informativo, suggerimenti da parte dei medici o personale sanitario.

Esiti: Numero di persone astinenti (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone che abbandonano il trattamento (qualsiasi follow up), numero di persone con eventi avversi (qualsiasi follow up).

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.

Strategia di ricerca

Cochrane Database od Systematic Reviews (issue 6, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #3 (nicotine next dependence):ti,ab,kw
- #4 (tobacco next dependence):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Smoking Reduction] explode all trees
- #7 ((quit* or stop* or ceas* or giv* or abstain* or abstinen*) NEAR (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Social Media] explode all trees
- #10 ("social media" or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or "social web" or "social network" or "social networking" or "mobile app" or "mobile application" or web2 or "social software" or "social medium" or "social gaming" or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or "Second Life" or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger):ti,ab,kw
- #11 ((smartphone* or "smart-phone" or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) near/3 (intervention* or communicat*)):ti,ab
- #12 #19 or #10 or #11
- #14 #8 AND #12 in Cochrane Reviews

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 15, 2022>

- 1 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 2 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

3 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
4 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
analy*).ti,ab,kf,kw.
5 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
6 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
7 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
8 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
9 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology
assessment*).mp,hw.
10 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
11 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
12 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
13 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
14 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or
cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi
or bidis or kretek or hand roll* or handroll*).ti,ab.
17 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
18 exp smoking cessation/ or exp "tobacco use cessation"/
19 16 or 17 or 18
20 Social Media/
21 (social media or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or
social web or social network or social networking or mobile app or mobile application or web2 or social software or social
medium or social gaming or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or Second Life or
Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger).tw.
(118288)
22 ((text messag or SMS or smartphone* or smart-phone or app or apps or internet* or electronic* or digital* or
technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) adj3 (intervention* or
communicat*).tw.
23 20 or 21 or 22
24 15 and 19 and 23

Embase <1974 to 2022 June 15>

1 "systematic review"/ or meta analysis/
2 "meta analysis (topic)"/
3 "systematic review (topic)"/
4 biomedical technology assessment/
5 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
6 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
7 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*).ti,ab.
8 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
9 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
10 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
11 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology
appraisal*).ti,ab.
12 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
13 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology
assessment*).mp,hw.
14 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
15 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
16 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
17 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
18 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
19 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18

- 20 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinem*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab.
- 21 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
- 22 *tobacco dependence/th [Therapy]
- 23 *smoking cessation/
- 24 20 or 21 or 22 or 23
- 25 social media/
- 26 (social media or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or social web or social network or social networking or mobile app or mobile application or web2 or social software or social medium or social gaming or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or Second Life or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger).tw.
- 27 ((text messag or SMS or smartphone* or smart-phone or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) adj3 (intervention* or communicat*)).tw.
- 28 25 or 26 or 27
- 29 19 and 24 and 28

APA PsycInfo <1806 to June Week 2 2022>

- 1 smoking cessation.mp. or Smoking Cessation/
- 2 tobacco cessation.mp.
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 Smoking reduction.mp.
- 5 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinem*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab.
- 6 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8 exp Social Media/
- 9 (social media or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or social web or social network or social networking or mobile app or mobile application or web2 or social software or social medium or social gaming or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or Second Life or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger).tw.
- 10 ((text messag or SMS or smartphone* or smart-phone or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) adj3 (intervention* or communicat*)).tw.
- 11 8 or 9 or 10
- 12 7 and 11
- 13 "systematic review"/ or meta analysis/
- 14 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 15 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 16 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
- 17 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 18 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 19 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab. (5662)
- 20 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 21 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 22 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 23 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 24 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 25 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 26 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 27 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 7 and 12 and 27

Strategia di ricerca per RCT su efficacia e sicurezza

CENTRAL (Cochrane Library issue 6, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #3 (nicotine next dependence):ti,ab,kw
- #4 (tobacco next dependence):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Smoking Reduction] explode all trees
- #7 ((quit* or stop* or ceas* or giv* or abstain* or abstinen*) NEAR (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Social Media] explode all trees
- #10 ("social media" or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or "social web" or "social network" or "social networking" or "mobile app" or "mobile application" or web2 or "social software" or "social medium" or "social gaming" or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or "Second Life" or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger):ti,ab,kw 10137
- #11 ((smartphone* or smart-phone" or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) near/3 (intervention* or communicat*)):ti,ab
- #12 #9 or #10 or #11
- #13 #8 AND #12 in Cochrane Reviews
- #14 #8 AND #12 in Trials
- #15 #8 AND #12 with Publication Year from 2015 to present, in Trials

Ovid MEDLINE(R) (June 27, 2022)

- 1 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)):ti,ab.
- 2 (antismok* or anti smok* or anti-smok*):ti,ab.
- 3 exp smoking cessation/ or exp "tobacco use cessation"/
- 4 1 or 2 or 3
- 5 Social Media/
- 6 (social media or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or social web or social network or social networking or mobile app or mobile application or web2 or social software or social medium or social gaming or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or Second Life or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger).tw.
- 7 ((smartphone* or smart-phone or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) adj3 (intervention* or communicat*)):tw.
- 8 5 or 6 or 7
- 9 4 and 8
- 10 randomized controlled trial.pt.
- 11 controlled clinical trial.pt.
- 12 random*.ab.
- 13 placebo.ab.
- 14 clinical trials as topic.sh.
- 15 random allocation.sh.
- 16 trial.ti.
- 17 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 18 exp animals/ not humans.sh.
- 19 17 not 18
- 20 9 and 19
- 21 limit 20 to yr="2015 -Current"

Embase (2022 June 27)

- 1 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)):ti,ab.
- 2 (antismok* or anti smok* or anti-smok*):ti,ab.

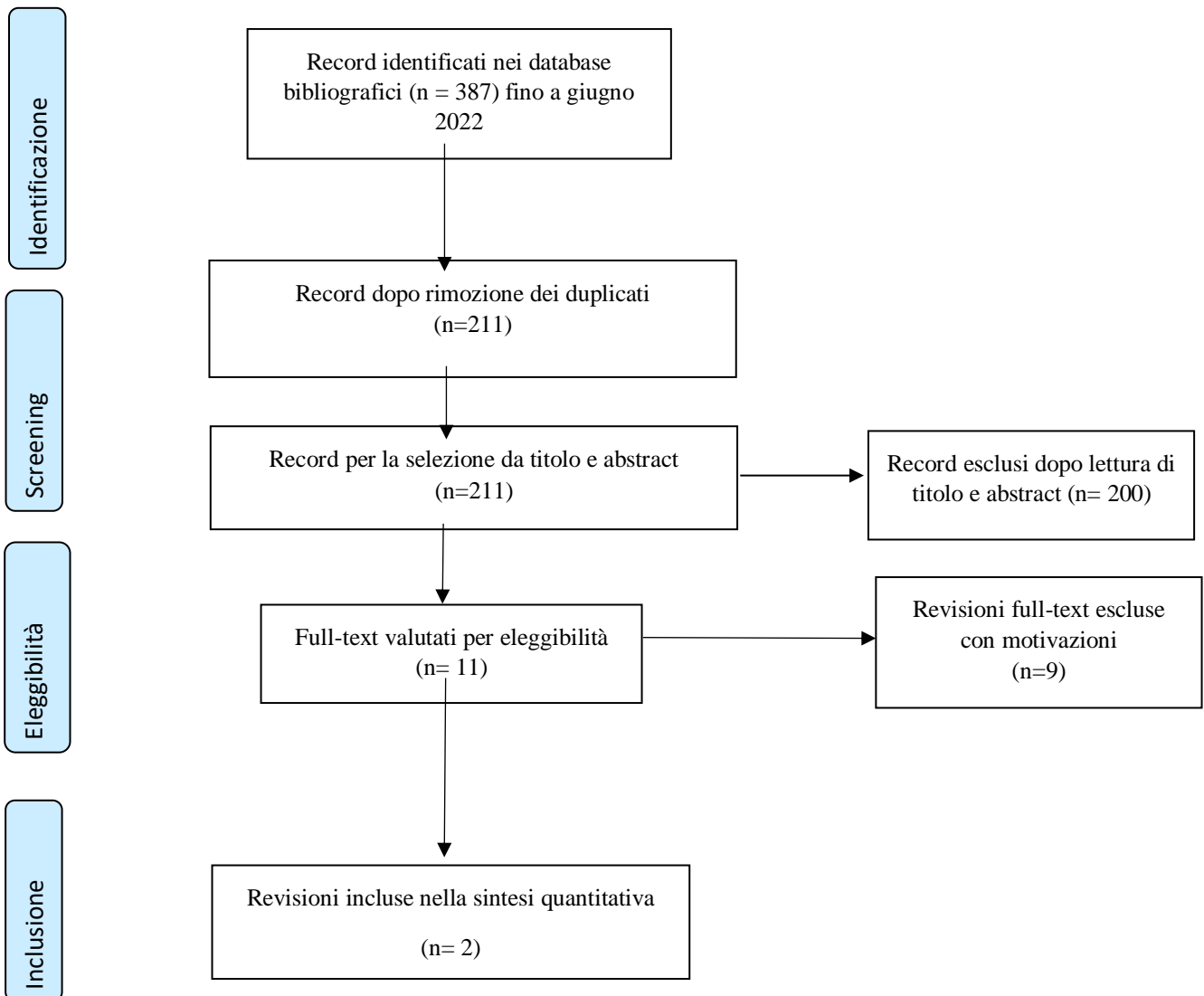
3 *tobacco dependence/th [Therapy]
 4 *smoking cessation/
 5 1 or 2 or 3 or 4
 6 social media/
 7 (social media or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or social web or social network or social networking or mobile app or mobile application or web2 or social software or social medium or social gaming or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or Second Life or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger).tw.
 8 ((smartphone* or smart-phone or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) adj3 (intervention* or communicat*)).tw.
 9 6 or 7 or 8
 10 5 and 9
 11 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
 12 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
 13 11 or 12
 14 10 and 13
 15 limit 14 to yr="2015 -Current"

APA PsycInfo (June Week 3 2022)

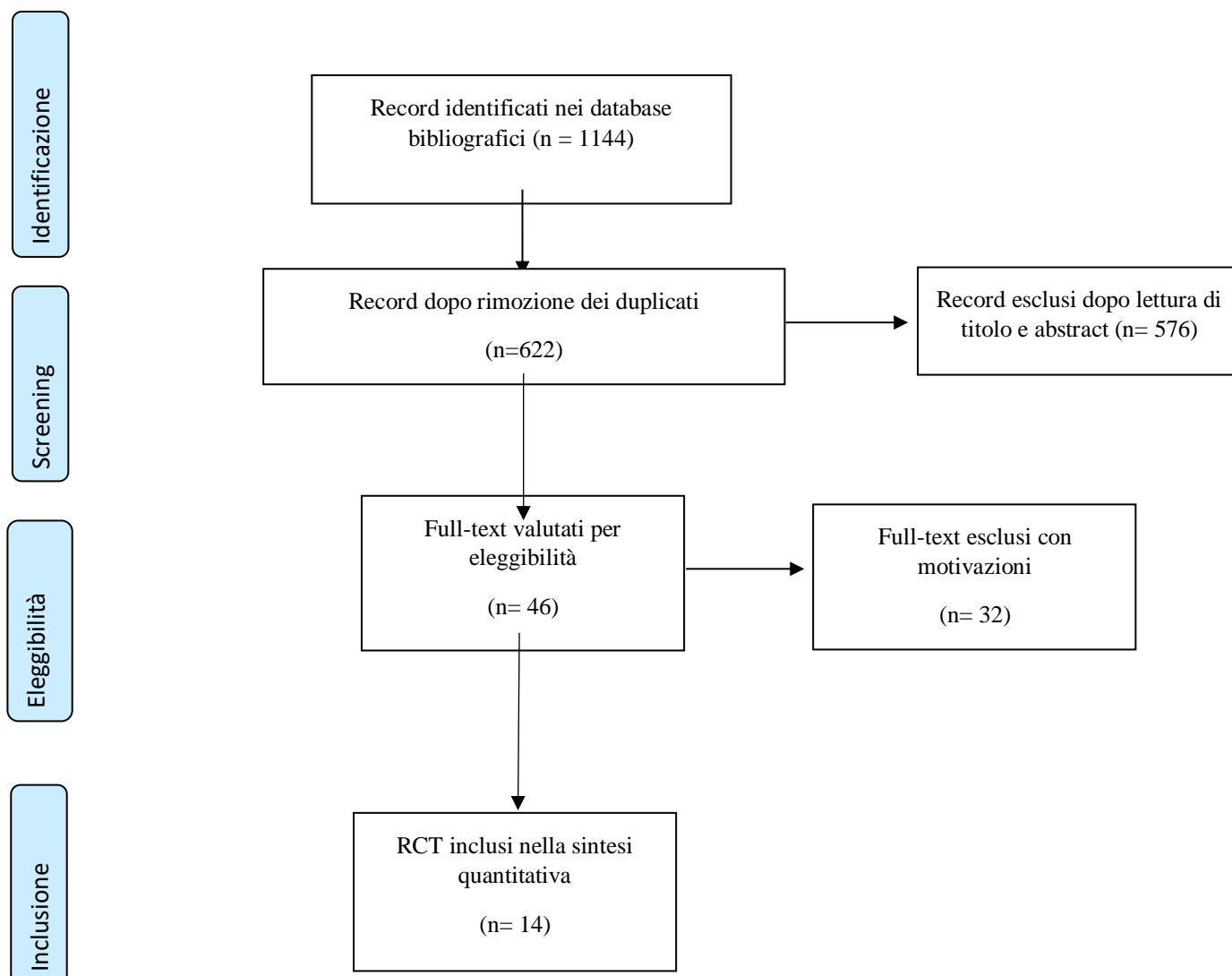
1 smoking cessation.mp. or Smoking Cessation/
 2 tobacco cessation.mp.
 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
 4 Smoking reduction.mp.
 5 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab.
 6 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
 8 exp Social Media/
 9 (social media or blogging or webcast or blog or podcast or Facebook or weblog or YouTube or twitter or tweet or social web or social network or social networking or mobile app or mobile application or web2 or social software or social medium or social gaming or microblogging or vodcast or Instagram or LinkedIn or Pinterest or Reddit or Second Life or Tumblr or Weibo or WeChat or Skype or Snapchat or VKontakte or Whatsapp or Telegram or Taringa or Messenger).tw.
 10 ((text messag or SMS or smartphone* or smart-phone or app or apps or internet* or electronic* or digital* or technolog* or online or "on-line" or computer* or software or web* or weblog* or blog*) adj3 (intervention* or communicat*)).tw.
 11 8 or 9 or 10
 12 7 and 11
 13 exp Clinical Trials/
 14 (random* or (clinical adj3 trial*) or (reserch adj3 design*) or (evaluat adj3 stud*) or (prospective* adj3 stud*)).tw.
 15 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj3 (blind* or mask*)).tw.
 16 13 or 14 or 15
 17 12 and 16
 18 limit 17 to yr="2015 -Current"

Processo di selezione degli studi

Revisioni Sistematiche sull'efficacia degli interventi digitali



Processo di selezione degli studi
Studi RCT



Studi esclusi e motivo di esclusione

Riferimento bibliografico	Motivo di esclusione
Revisioni Sistematiche	
Amiri S, Khan MAB. Digital interventions for smoking abstinence: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. <i>J Addict Dis.</i> 2022 Apr 15:1-25. doi: 10.1080/10550887.2022.2058300.	Include interventi eterogenei, con qualsiasi follow up; alcuni studi già considerati in Whittaker 2019.
Boland VC, Stockings EA, Mattick RP, McRobbie H, Brown J, Courtney RJ. The Methodological Quality and Effectiveness of Technology-Based Smoking Cessation Interventions for Disadvantaged Groups: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2018 Feb 7;20(3):276-285. doi: 10.1093/ntr/ntw391. PMID: 28034998.	Include interventi eterogenei e studi già considerati in Taylor 2017
Chu KH, Matheny SJ, Escobar-Viera CG, Wessel C, Notier AE, Davis EM. Smartphone health apps for tobacco Cessation: A systematic review. <i>Addict Behav.</i> 2021 Jan;112:106616. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106616. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32932102; PMCID: PMC7572657.	Include disegni di studio eterogenei e studi già considerati nelle RS Cochrane. RS narrativa
Griffiths SE, Parsons J, Naughton F, Fulton EA, Tombor I, Brown KE. Are digital interventions for smoking cessation in pregnancy effective? A systematic	Include interventi molto eterogenei e con follow up <6 mesi

review and meta-analysis. <i>Health Psychol Rev.</i> 2018 Dec;12(4):333-356. doi: 0.1080/17437199.2018.1488602.	
Luo T, Li MS, Williams D, Phillippi S, Yu Q, Kantrow S, Kao YH, Celestin M, Lin WT, Tseng TS. Using social media for smoking cessation interventions: a systematic review. <i>Perspect Public Health.</i> 2021 Jan;141(1):50-63. doi: 10.1177/1757913920906845.	Include diversi disegni di studio. Tra questi 5 RCT alcuni già considerati in RS cochrane. No metanalisi
Mersha AG, Bovill M, Eftekhari P, Erku DA, Gould GS. The effectiveness of technology-based interventions for smoking cessation: An umbrella review and quality assessment of systematic reviews. <i>Drug Alcohol Rev.</i> 2021 Nov;40(7):1294-1307. doi: 10.1111/dar.13290.	Overview di revisioni
Regmi K, Kassim N, Ahmad N, Tuah NA. Effectiveness of Mobile Apps for Smoking Cessation: A Review. <i>Tob Prev Cessat.</i> 2017 Apr 12;3:12. doi: 10.18332/tpc/70088.	RS che include non solo RCT
Saroj SK, Bhardwaj T. Non-pharmacological interventions for tobacco cessation: A systematic review of existing practices and their effectiveness. <i>Monaldi archives for chest disease</i> 2022	Include disegni di studio eterogenei e studi già considerati nelle RS Cochrane. RS narrativa
Spanakis P, Peckham E, Young B, Heron P, Bailey D, Gilbody S. A systematic review of behavioural smoking cessation interventions for people with severe mental ill health-what works? <i>Addiction.</i> 2022 Jun;117(6):1526-1542. doi: 10.1111/add.15724.	Include interventi eterogenei, anche non via web, non inclusi tra i criteri di inclusione
Studi randomizzati controllati	
Balmumcu A, Ünsal Atan Ş. Smoking Cessation Programs for Pregnant Women: utilizing WhatsApp Text Messaging. <i>Journal of addictions nursing.</i> 2021;32(3):188-96.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Bricker JB, Levin M, Lappalainen R, Mull K, Sullivan B, Santiago-Torres M. Mechanisms of Smartphone Apps for Cigarette Smoking Cessation: results of a Serial Mediation Model From the iCanQuit Randomized Trial. <i>JMIR mHealth and uHealth.</i> 2021;9(11):e32847.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Brunette MF, Ferron JC, Robinson D, Coletti D, Geiger P, Devitt T, et al. Brief Web-Based Interventions for Young Adult Smokers With Severe Mental Illnesses: a Randomized, Controlled Pilot Study. <i>Nicotine & tobacco research.</i> 2018;20(10):1206-14.	Tipo di esiti: breve follow-up (3 mesi)
Bui TC, Sopheab H, Businelle MS, Chhea C, Ly SP, Vidrine JI, et al. Mobile-health intervention for smoking cessation among Cambodian people living with HIV: a mixed-methods pilot study. <i>AIDS care.</i> 2022;34(4):430-9.	Tipo di esiti: breve follow-up (2 mesi)
Chakraborty B, Maiti R, Strecher VJ. The effectiveness of web-based tailored smoking cessation interventions on the quitting process (Project Quit): Secondary analysis of a randomized controlled trial. <i>Journal of Medical Internet Research.</i> 2018;20(6).	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Chu K-H, Escobar-Viera CG, Matheny SJ, Davis EM, Primack BA. Tobacco cessation mobile app intervention (Just Kwit! study): protocol for a pilot randomized controlled pragmatic trial. <i>Trials.</i> 2019;20(1):147.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Crane D, Ubhi HK, Brown J, West R. Relative effectiveness of a full versus reduced version of the 'Smoke Free' mobile application for smoking cessation: a randomised controlled trial. <i>F1000Research.</i> 2018;7:1524.	Tipo di esiti: breve follow-up (3 mesi)
Fulton EA, Newby K, Kwah K, Schumacher L, Gokal K, Jackson LJ, et al. 2021.	Tipo di esiti: breve follow-up (2 mesi)
Goldenhersch E, Thrul J, Ungaretti J, Rosencovich N, Waitman C, Ceberio MR. Virtual Reality Smartphone-Based Intervention for Smoking Cessation: pilot Randomized Controlled Trial on Initial Clinical Efficacy and Adherence. <i>Journal of medical Internet research.</i> 2020;22(7):e17571.	Tipo di esiti: breve follow-up (3 mesi)
Graham AL, Papandonatos GD, Jacobs MA, Amato MS, Cha S, Cohn AM, et al. Optimizing Text Messages to Promote Engagement With Internet Smoking Cessation Treatment: Results From a Factorial Screening Experiment. <i>Journal of medical Internet research.</i> 2020;22(4):e17734-.	Tipo di esiti e obiettivo non compresi nei criteri di inclusione
Hebert ET, Ra CK, Alexander AC, Helt A, Moisiuc R, Kendzor DE, et al. A mobile just-in-time adaptive intervention for smoking cessation: pilot randomized controlled trial. <i>Journal of medical Internet research.</i> 2020;22(3).	Tipo di esiti: breve follow-up (3 mesi)
Heffner JL, Kelly MM, Waxmonsky J, Mattocks K, Serfozo E, Bricker JB, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Web-Delivered Acceptance and Commitment Therapy Versus Smokefree.gov for Smokers With Bipolar Disorder. <i>Nicotine & tobacco research.</i> 2020;22(9):1543-52.	Tipo di esiti: breve follow-up (1 mese)

Herbec A, Brown J, Shahab L, West R, Raupach T. Pragmatic randomised trial of a smartphone app (NRT2Quit) to improve effectiveness of nicotine replacement therapy in a quit attempt by improving medication adherence: results of a prematurely terminated study. <i>Trials</i> . 2019;20(1):547.	Tipo di esiti: breve follow-up (8 settimane)
Jiang N NN, Siman N, Cleland CM, Nguyen T, Doan HT, Abroms LC, Shelley DR. Adaptation and Assessment of a Text Messaging Smoking Cessation Intervention in Vietnam: Pilot Randomized Controlled Trial. <i>JMIR Mhealth Uhealth</i> . 2021;9(10):e27478.	Tipo di esiti: breve follow-up (1 e 6 settimane)
King E, Cheyne H, Abhyankar P, Elders A, Grindle M, Hapca A, et al. Promoting smoking cessation during pregnancy: A feasibility and pilot trial of a digital storytelling intervention delivered via text-messaging. Patient education and counseling. 2022;105(7):2562-72.	protocollo senza dati
Liao Y, Tang J. Efficacy of cognitive behavioural therapy-based smartphone app for smoking cessation in China: a study protocol of a randomised controlled trial. <i>BMJ open</i> . 2021;11(1):e041985-.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Luo T, Li MS, Williams D, Fritz J, Beiter K, Phillippi S, et al. A WeChat-based smoking cessation intervention for Chinese smokers: a pilot study. <i>Internet interventions</i> . 2022.	Tipo di esiti: breve follow-up (4 settimane)
Luo T, Li MS, Williams D, Fritz J, Phillippi S, Yu Q, et al. Implementation of a WeChat-Based Smoking Cessation Program for Chinese Smokers. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2021;18(21).	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Meacham MC, Ramo DE, Prochaska JJ, Maier LJ, Delucchi KL, Kaur M, et al. A Facebook intervention to address cigarette smoking and heavy episodic drinking: a pilot randomized controlled trial. <i>Journal of substance abuse treatment</i> . 2021;122:108211.	Tipo di intervento e popolazione non compresi nei criteri di inclusione: altra dipendenza (DUA)
Palmer AM, Tomko RL, Squeglia LM, Gray KM, Carpenter MJ, Smith TT, et al. A pilot feasibility study of a behavioral intervention for nicotine vaping cessation among young adults delivered via telehealth. <i>Drug and alcohol dependence</i> . 2022;232:109311.	Tipo di esito: breve follow-up breve (60 giorni)
Pechmann C, Delucchi K, Lakon CM, Prochaska JJ. Randomised controlled trial evaluation of Tweet2Quit: a social network quit-smoking intervention. <i>Tobacco control</i> . 2017;26(2):188-94.	Tipo di esito: breve follow-up breve (3 mesi)
Peek J, Hay K, Hughes P, Kostellar A, Kumar S, Bhikoo Z, et al. Feasibility and Acceptability of a Smoking Cessation Smartphone App (My QuitBuddy) in Older Persons: Pilot Randomized Controlled Trial. <i>JMIR formative research</i> . 2021;5(4):e24976.	abstract senza dati utilizzabili
Pereira LS, Madureira MF, Lamas MFM, Brum DA, Sobreira NP, Pereira NS, et al. Making the decision to quit smoking: impact of interactive and educational video applied in population with multimorbidities. <i>Cardiology (switzerland)</i> . 2017;137:234-.	Tipo di esito: aderenza al trattamento
Santiago-Torres M, Mull KE, Sullivan BM, Kwon D, Nollen NL, Zvolensky MJ, et al. Efficacy and utilization of an acceptance and commitment therapy-based smartphone application for smoking cessation among black adults: Secondary analysis of the icanquit randomized trial. <i>Addiction</i> . 2021:No-Specified.	Analisi secondaria RCT incluso (Bricker 2020)
Santiago-Torres M, Mull KE, Sullivan BM, Kwon DM, Nez Henderson P, Nelson LA, et al. Efficacy and Utilization of Smartphone Applications for Smoking Cessation Among American Indians and Alaska Natives: results From the iCanQuit Trial. <i>Nicotine & tobacco research</i> . 2022;24(4):544-54.	Analisi secondaria RCT incluso (Bricker 2020)
Satterfield JM, Gregorich SE, Kalkhoran S, Lum PJ, Bloome J, Alvarado N, et al. Computer-Facilitated 5A's for Smoking Cessation: a Randomized Trial of Technology to Promote Provider Adherence. <i>American journal of preventive medicine</i> . 2018;55(1):35-43.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione
Shuter J, Chander G, Graham AL, Kim RS, Stanton CA. A randomized trial of a web-based tobacco treatment and online community support for people with HIV attempting to quit smoking cigarettes. <i>Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)</i> . 2022;90(2):223-31.	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione: terapia individuale e di gruppo
Shuter J, Kim RS, An LC, Abroms LC. Feasibility of a Smartphone-Based Tobacco Treatment for HIV-Infected Smokers. <i>Nicotine & tobacco research</i> . 2020;22(3):398-407.	Tipo di esito: breve follow-up breve (4 mesi)
Villardaga R, Rizo J, Palenski PE, Mannelli P, Oliver JA, McClernon FJ. Pilot Randomized Controlled Trial of a Novel Smoking Cessation App Designed for	Tipo di intervento non compreso nei criteri di inclusione

Individuals With Co-Occurring Tobacco Use Disorder and Serious Mental Illness. <i>Nicotine & tobacco research</i> . 2020;22(9):1533-42.	
Vogel EA, Ramo DE, Meacham MC, Prochaska JJ, Delucchi KL, Humfleet GL. The Put It Out Project (POP) Facebook Intervention for Young Sexual and Gender Minority Smokers: outcomes of a Pilot, Randomized, Controlled Trial. <i>Nicotine & tobacco research</i> . 2020;22(9):1614-21.	Tipo di esiti: breve follow-up (1 mese)
Wen S, Larsen H, Boffo M, Grasman R, Pronk T, Van Wijngaarden JBG, et al. Combining web-based attentional bias modification and approach bias modification as a self-help smoking intervention for adult smokers seeking online help: double-blind randomized controlled trial. <i>Journal of medical Internet research</i> . 2020;22(5).	Tipo di esito: breve follow-up breve (3 mesi)
Wen S, Wiers RW, Boffo M, Grasman RPPP, Pronk T, Larsen H. Subtypes of smokers in a randomized controlled trial of a web-based smoking cessation program and their role in predicting intervention non-usage attrition: Implications for the development of tailored interventions. <i>Internet interventions</i> . 2021;26:100473.	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione

Sintesi delle caratteristiche generali degli studi

Studio, disegno, obiettivo	Popolazione	Intervento sperimentale/controllo	Fonte di studi	Studi inclusi	Esiti valutati	Qualità metodologica (AMSTAR 2) (applicabile solo per le RS)
<p>Whittaker 2019¹</p> <p>Disegno di studio: RS</p> <p>Obiettivo: valutazione di efficacia di interventi digitali mobili e app</p>	<p>fumatori di qualsiasi età</p> <p>N=33 849</p>	<p>I=messaggi di testo tramite dispositivi o applicazioni App su smartphone da soli o in combinazione con altri interventi, farmacologici e non.</p> <p>C=supporto minimo, altri interventi per smettere di fumare, interventi via web</p> <p>• Follow-up di almeno 6 mesi</p>	<p>Cochrane Central Register of Controlled trials</p> <p>• MEDLINE</p> <p>• Embase</p> <p>• PsycINFO fino a ottobre 2018</p>	26 studi	<p>Astinenza da fumo al più lungo follow up misurato, se possibile, come “sustained abstinence”, auto-risportato o validato con misure biochimiche</p>	Alta
<p>Taylor 2017²</p> <p>Cochrane RS</p> <p>Obiettivo: valutare l'efficacia di interventi via web per la cessazione da fumo</p>	<p>Fumatori di qualsiasi età, genere, etnia, provenienza geografica, stato di salute.</p> <p>N=45194</p>	<p>1. Intervento via web vs controllo non attivo (e.g. printed self-help guides or usual care)</p> <p>2. Intervento via web vs controllo attivo (e.g. telephone or face-to-face counselling)</p> <p>3. combinazione di un intervento via web con supporto psicologico;</p> <p>4. intervento via web vs altro intervento via web</p> <p>• Follow-up minimo di 6 mesi</p>	<p>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), issue 7, 2016; MEDLINE (through OVID) to update 20160729; Embase (through OVID) to week 201632; PsycINFO (through OVID) to update 20160725</p>	67 studi	<p>Astinenza da fumo misurata come “Sustained abstinence” minimo a 6 mesi. Auto-risportata o validata da analisi biochimiche</p> <p>Esiti secondari: soddisfazione del paziente, costi, eventi avversi, utilizzo del sito internet o del programma, utilizzo di NRT o altre farmacoterapie, riduzione del numero di sigarette</p>	Moderata

Bibliografia studi inclusi

1. Whittaker_R, McRobbie_H, Bullen_C, Rodgers_A, Gu_Y, Dobson_R. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD006611. DOI: [10.1002/14651858.CD006611.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006611.pub5).
2. Taylor_GMJ, Dalili_MN, Semwal_M, Civljak_M, Sheikh_A, Car_J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: [10.1002/14651858.CD007078.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007078.pub5).

Sintesi delle caratteristiche generali degli studi primari

Studio, Paese, disegno di studio	Popolazione	Intervento/ Controllo (n randomizzati)	Caratteristiche dell'intervento	Follow up	Setting	Esiti valutati
Affret 2020³ Francia	2806 fumatori di sigaretta tradizionale Età media: ≤ 45 anni: 77,1% 36,80% maschi	Gruppo 1: App e-TIS (n=1400); Gruppo 2: accesso alla pagina web sul sito del SSN francese dedicata agli interventi per la cessazione (n=1406)	e-TIS è un'applicazione interattiva personalizzata che include messaggi, questionari e varie attività su cellulare, piattaforma web e tablet. In totale, l'intervento consiste in 16 diverse attività, otto questionari (per adattare il contenuto dell'app al singolo soggetto in base alla propria volontà di smettere o tentare di smettere) e una serie di circa 170 email o push-app SMS/notifiche con finalità distinte.	6 mesi	Smartphone e tablet	Primario: Point prevalence abstinence (PPA) Secondari: continuous abstinence a 6, 12 mesi, minimum 24-hour point abstinence a 3 mesi, minimum 30-day point abstinence a 12 mesi, numero e durata di tentativi di smettere di fumare (quit attempts); Dropout
Asayut 2022⁴ Tailandia open label	156 fumatori di sigarette tradizionali intenzionati a smettere Età media intervento: 33.5±14.2 Controllo: 35.0±16.4 91,6% maschi	Gruppo 1 (n=78): 1 visita +app Pharm Quit +farmacoterapia ; Gruppo 2 (n=78): 1 visita da parte del farmacista +farmacoterapia	Intervista iniziale, della durata di 30 minuti, da parte del farmacista sulle abitudini al fumo, sull'intenzione di smettere di fumare e sullo stato di salute. Registrazione all'app PharmQuit, app che invia messaggi di remind per mantenere lo stato di astinenza, sui sintomi di craving e su effetti collaterali di farmaci.	Le visite di follow-up sono state programmate per 7, 14, 30, 60, 120 e 180 giorni. Se non presenti alle visite, il follow-up è stato condotto tramite telefono, app Line o messenger di Facebook. Ogni visita di follow-up ha richiesto circa 10-20 min	web e farmacia	Primari: Continuous abstinence rate a 6 mesi; Secondari: 7, 30, 60 days point abstinence rate Aderenza al trattamento

<p>Bricker 2020⁵(Santi ago-Torres 21 e22)</p> <p>Stati Uniti</p> <p>Parallelo, doppio cieco</p>	<p>2415 reclutati via Facebook o su invtto di parenti e amici</p> <p>Età media: 38.2 (DS 10.9) anni 29.6% maschi</p>	<p>Gruppo 1: iCanQuit app (N=1214)</p> <p>Gruppo 2: QuitGuide app (N=1201) che include 4 sezioni per "Pensare a smettere" ovvero sulle motivazioni per smettere incoraggiando gli utenti a pensare ai motivi per smettere e fornendo informazioni sulle conseguenze generali sulla salute del fumo e dello smettere</p>	<p>Dopo aver impostato un piano di dimissioni personalizzato in cui gli utenti possono conoscere i farmaci per la cessazione approvati dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti che possono ottenere da soli, gli utenti vengono portati alla schermata iniziale, dove possono avanzare attraverso 8 livelli del contenuto dell'intervento, ricevere aiuto su richiesta per far fronte alla voglia di fumare, tenere traccia del numero giornaliero di sigarette fumate e tenere traccia di quanti stimoli siano riusciti ad evitare senza fumare. Il programma è di autoapprendimento e il contenuto viene sbloccato in modo sequenziale. Per i primi 4 livelli, gli esercizi vengono sbloccati subito dopo il completamento dell'esercizio . precedente. Per gli ultimi 4 livelli, il livello successivo non si sbloccherà fino a quando gli utenti non registreranno 7 giorni consecutivi senza fumo.</p>	<p>12 mesi</p>	<p>App</p>	<p>Primari: self-reported complete-case 30-day point prevalence abstinence (PPA) a 12 mesi</p> <p>Secondari: 7-day PPA, prolonged abstinence, 30-day and 7-day PPA a 3 e 6 mesi after randomization, missing data imputed with multiple imputation or coded as smokers, and cessation of all tobacco products (including e-cigarettes) at 12 months after randomization</p>
<p>Brunette 2020⁶</p> <p>Stati Uniti</p> <p>parallelo</p>	<p>162 fumatori di sigaretta tradizionale con patologia psichiatrica (schizofrenia)</p> <p>Età media: 45.91 (11.3)</p> <p>66.7% maschi</p>	<p>Gruppo 1: accesso ad un programma via web, interattivo, Let's Talk About Smoking (N=78);</p> <p>Gruppo 2: accesso ad un programma via web che fornisce informazioni sui fattori di rischio e fattori protettivi del cancro e patologie fumo-correlate,</p>	<p>Intervento basato sul Web sviluppato ad hoc per fumatori con gravi malattie mentali.</p> <p>3 sessioni per una durata massima di 90 min</p>	<p>6 mesi</p>	<p>web</p>	<p>Primari: utilizzo di trattamenti per la cessazione da fumo (self-report)</p> <p>Secondari: 7 days point prevalence abstinence (self report) e confermati con misure biochimiche; Tentativi di smettere di fumare (Self-report) misurati con Timeline Follow-Back method; usabilità e soddisfazione con il trattamento; misure cognitive</p>

		trattamenti per smettere di fumare e counseling (N=84)				
Durmaz 2019 ⁷ Turchia parallelo	132 fumatori intenzionati a smettere utenti di un ambulatorio per il tabagismo Età: 18–24: 9.8% 25–34: 31.1% 35–44: 24.2% 45–54: 22.7 % 55+ : 12.1% 60,6% maschi	Gruppo 1: intervento Whatsapp (n=44) Gruppo 2: 88 counselling o intervista motivazionale (n=88)	settimana Prima del quit day 1 sms al giorno (7 tot); dopo il quit day 53 in totale (Primo mese, tutti i giorni; Secondo mese, a giorni alterni; Terzo mese, ogni 3 giorni)	6mesi	app e ambulatorio	Primario: Astinenza calcolato come point prevalence ad 1 mese di follow up. Secondari: Continuous abstinence rate a 3 mesi; continuous abstinence rate a 6 mesi; numero totale di follow-up a 1 e 3 mesi.
Graham 2018 ⁸ Stati Uniti parallelo	5290 Fumatori di sigaretta tradizionale registrati sul sito gratuito BecomeAnEX.org, per la cessazione del fumo.	Gruppo 1: web + social network (N=1323); Gruppo 2: solo web (N=1337); Gruppo 3: web + social network+NRT (N=1313) Gruppo 4: web+NRT (N=1317)	Oltre all'accesso al sito, i partecipanti allo studio ricevevano numerosi messaggi sui loro social da ex fumatori (BecomeAnEx) che li invitavano a riempire il loro profilo o a commentare il loro profilo.	9 mesi	web	
Graham 2021 ⁹ Stati Uniti Parallelo, doppio cieco	2588 fumatori di e-cig intenzionati a smettere di fumare in 30 gg Età media: 20.4 (DS 1.7) anni 48.4% maschi	Gruppo 1: This is Quitting (TIQ), programma di messaggi di testo per la cessazione dello svapo adattato sulla popolazione giovanile (N= 1304) Gruppo 2: invio di messaggi relativi all'uso e astinenza della e-cig (N=1284)	Invio di messaggi per 4 settimane centrati sulla costruzione di competenze e fiducia. Gli utenti che avevano impostato una data di uscita hanno ricevuto messaggi per una settimana precedente la cessazione e poi per le 8 settimane successive	1° e 7° mese	telefono	Primario: 30-day point prevalence abstinence (ppa) a 7 mesi; Secondari: analisi di moderatori di efficacia e analisi stratificata per livelli di dipendenza da nicotina
Herbec 2021 ¹⁰ Regno Unito	425 fumatori di sigarette tradizionali che hanno risposto ad uno studio pubblicizzato on line, su	Gruppo 1: App BupaQuit (n=208) Gruppo 2: App di controllo (n=217) che richiede	BupaQuit include strumenti per la gestione del craving che permettono di registrare gli eventi di craving e gestire il craving come giochi,	6,5 mesi	smartphone	Primario: astinenza nei 16 giorni precedenti (self-report) misurata a 4 settimane. Secondari: 6-month point prevalence

Doppio cieco	<p>materiale cartaceo e sui social</p> <p>Età media: 32.9 (11.19) anni</p> <p>54.6% maschi</p>	<p>l'impostazione di una data di cessazione entro 2 settimane dal suo download, incoraggia l'uso di farmaci per la cessazione e offre un supporto per un massimo di 6 settimane, incluso suggerimenti sulla farmacoterapia, stili di vita, costi risparmiati, possibilità di condividere i progressi fatti sui social media.</p>	<p>video, musica, esercizi e attività per il relax. I partecipanti erano liberi di utilizzare l'app ad libitum, ma l'app incoraggiava regolarmente utilizzo (quotidiano) tramite notifiche</p>			<p>(not smoking in the past 7-days); continuous 6-month abstinence (allowing for smoking of ≤5 cigarettes, and not smoking in the past 7 days); follow-up channel; utilizzo dell'app (logins, time spent, time/login, proportion of users accessing pre- and post-quit app, accessing craving aids); Soddisfazione per il trattamento</p>
<p>Masaki 2020¹¹ Giappone open label</p>	<p>572 adulti dipendenti dalla nicotina che hanno utilizzato ambulatori per il tabagismo</p> <p>Età media: 46 ± 11 anni</p> <p>75% maschi</p>	<p>Gruppo 1: CureApp Smoking Cessation (CASC) (N = 285) Gruppo 2: app di controllo (N = 287) che fornisce: la possibilità di impostare una data di cessazione, visualizzare un programma di cinque visite durante il trattamento di 12 settimane con un riepilogo degli obiettivi di ogni visita, visualizzare la data del prossimo appuntamento.</p>	<p>CASC è un'app che fornisce: 1) un'agenda digitale per smettere di fumare con annotazioni giornaliere; 2) visualizzazione animata con video e tutorial didattici progettati per aiutare gli utenti a imparare a smettere di fumare; 3) consulenza interattiva con chatbot personalizzato (un sistema di guida automatizzato per comunicazione con gli utenti più volte al giorno); e 4) misurazione e registrazione delle concentrazioni di CO esalata a casa una volta al giorno. Un PC basato sul web, la versione software di CASC, ha consentito ai medici di rivedere i progressi dei partecipanti quando venivano visitati, e ha anche fornito consigli utili per assistere i medici nel consigliare i partecipanti in modo efficace, seguendo le linee guida. Le concentrazioni di CO esalata sono state misurate dal personale</p>	52 settimane	app e ambulatorio	<p>Primario: continuous abstinence rate misurato con esami biochimici (CAR) a 9 e 24 settimane; 7 day point prevalence abstinence at weeks 4, 8, 12, 24, and 52 settimane.</p> <p>Secondari: CAR da 9 a 52 settimane.</p>

			medico in ciascuna visita clinica (0, 2, 4, 8, 12, 24 e 52 settimane) per tutti i partecipanti in entrambi i gruppi			
Mujcic 2022 ¹² Paesi bassi RCT, Parallelo, open label	165 fumatori con storia di tumore negli ultimi 10 anni	Gruppo 1. MyCourse— Quit Smoking (N=83) Gruppo 2: (n=82) accesso ad un sito online non interattivo con informazioni sui rischi legati al fumo e sui metodi per smettere di fumare	Piattaforma online accessibile via Pc, tablet e smartphone, basata su diversi approcci: colloquio motivazionale, terapia cognitivo-comportamentale e acceptance and commitment therapy.	12 mesi	web	Primari: 7-day smoking abstinence a 6-mesi, misurati con Timeline Followback (TLFB) self-reports Secondari: Qualità della vita misurata con il questionario 5-level EuroQol (EQ-5D-5L) e Medical Outcomes Study Short Form Survey-36, soddisfazione del trattamento, costi, perdita di produttività

<p>Pallejà-Millán 2020 ¹³</p> <p>Spagna</p> <p>RCT cluster</p>	<p>602 fumatori reclutati in ambulatori di cure primarie</p> <p>Età media: 45.7 (DS 11.1) anni</p> <p>45.7% maschi</p>	<p>Gruppo 1: TOBstop app (N= 284)</p> <p>Gruppo 2: raccomandazioni del clinico (N=318)</p>	<p>Tobstop è stato progettato con l'obiettivo di coinvolgere i partecipanti a utilizzare l'app per almeno il periodo di 3 mesi in cui erano nello studio e includeva funzionalità per motivarli a utilizzare l'app ogni giorno durante questo periodo</p>	<p>12 mesi, però gli endpoints sono stati: I(1) quando il partecipante non ha partecipato a una delle visite e non si è stati in grado di contattarlo in seguito, (2) quando il partecipante ha deciso di abbandonare lo studio, (3) quando il partecipante ha ricominciato a fumare, o (4) dopo 12 mesi senza fumare</p>	<p>app e ambulatorio</p>	<p>Primario: continuous abstinence at 3 and 12 months</p> <p>Utilizzo dell'App Dropout</p>
---	--	--	---	---	--------------------------	--

Stanczyk 2016 ¹⁴ Paesi Bassi open label	2099 fumatori di sigaretta tradizionale interessati a smettere di fumare, reclutati attraverso campagne informative Età media (SD): 45.7 (12.8) anni 39,1 maschi	Gruppo 1: programma ad hoc via web tramite video (n=851); Gruppo 2: programma a hoc via web tramite messaggi (n=842); Gruppo 3: intervento breve (solo un messaggio dopo il questionario baseline, (n=858)	Programma personalizzato basato sul modello I-Change. Ai partecipanti è stato somministrato un questionario a cui è seguito un feedback personalizzato. Sulla base dell'analisi delle risposte al questionario e dei feedback è stato chiesto di fissare una data di cessazione entro il mese seguente. I partecipanti che hanno fissato la data di cessazione entro un mese sono stati indirizzati al percorso 1 il cui obiettivo è quello di aiutare i fumatori a trasformare le intenzioni a smettere in azioni attraverso messaggi personalizzati su temi specifici. Il percorso 1 ha incluso 6 sessioni in 8 settimane; I partecipanti che non hanno fissato la data di cessazione entro un mese sono stati assegnati al percorso 2 il cui obiettivo è quello di aumentare la motivazione a smettere di fumare incrementando la percezione dei benefici della cessazione e come ottenere un supporto. Il percorso 2 ha incluso 3 sessioni in 8 settimane.	12 mesi	web	Primario: prolonged abstinence (autoriportata) validata con misure biochimiche Secondari: seven-day point prevalence abstinence (autoriportata) validata con misure biochimiche Dropout
Ramo 2018 ¹⁵ Stati Uniti	500 fumatori di sigaretta tradizionale e e-cig Età media: 20.9 anni 44.8% maschi	Gruppo 1: Programma Tobacco Status Project (TSP) tramite Facebook (n=251); Gruppo 2: National Cancer Institute's Smokefree.gov website (n=249)	Il Tobacco Status Project (TSP) include: 1) gruppi Facebook; 2) post giornalieri (per 90 giorni), personalizzati, sulle strategie per smettere di fumare basate sulle LG statunitensi e Transtheoretical Model of Behavior Change; 3) sessioni settimanali su Facebook, in presenza di un counselor, con colloqui motivazionali e di CBT; 4) sei	3,6,12 mesi	web	Primario: 7-day abstinence rate verificata con analisi biochimica Secondari: Reduction of cigarette consumption, tobacco quit attempt, readiness to quit tobacco, abstinence goal, engagement in intervention

			sessioni di terapia cognitivo-comportamentale della durata di 45 minuti via Facebook; 5) incentivi finanziari (giornalieri, settimanali, mensili o nessun incentivo) per l'engagement			
Webb 2022 ¹⁶	556 fumatori adulti	Gruppo 1: Quit Genius app (n = 277); Gruppo 2: intervento molto breve (n = 279)	Quit Genius ¹³ è un intervento digitale basato sulla terapia CBT svolto da un professionista. Comprende una App per smartphone con contenuto CBT autoguidato, insieme a un trainer che invia messaggistica asincrona per rafforzare le competenze CBT.	4, 26 e 52 settimane	app e ambulatorio	Primario: 7-day PPA a 4 settimane post-QD. Secondari: 7-day PPA a 26- e 52-settimane, consecutive 7-day PPA a 26- e 52 settimane, sustained abstinence e numero di tentativi di smettere di fumare a 26- e 52-settimane post-QD
Stati Uniti	Età media: intervento: 40 (DS 12) anni; controllo 42 (DS 12) anni 64% maschi					

Legenda. RS=revisione sistematica; NRT=terapia sostitutiva con nicotina; CBT=terapia cognitivo-comportamentale

Bibliografia studi inclusi

- Affret A et al. Effectiveness of the e-Tabac Info Service application for smoking cessation: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ open* 2020;10(10): e039515.
- Asayut, N., et al. (2022). A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): a randomized controlled trial. *PloS one* 2022;17(3): e0265483.
- Bricker, J. B., et al. Efficacy of Smartphone Applications for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;180:1472-80
- Brunette, M. F., et al. Brief, Web-Based Interventions to Motivate Smokers With Schizophrenia: randomized Trial. *JMIR Mental Health* 2020;7(2): e16524.
- Durmaz, S., et al. (2019). "WhatsApp embedded in routine service delivery for smoking cessation: effects on abstinence rates in a randomized controlled study." *BMC public health* 19(1): 387.
- Graham, A. L., et al. Effectiveness of a Vaping Cessation Text Message Program Among Young Adult e-Cigarette Users: a Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021; 181(7): 923-930.
- Graham, A. L., et al. Improving Adherence to Smoking Cessation Treatment: smoking Outcomes in a Web-based Randomized Trial. *Annals of behavioral medicine* 2018;52(4): 331-341.
- Herbec, A., et al. Does addition of craving management tools in a stop smoking app improve quit rates among adult smokers? Results from BupaQuit pragmatic pilot randomised controlled trial. *Digital health* 2021;7: 20552076211058935.
- Masaki, K., et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *Npj digital medicine* 2020;3(1).
- Mujcic A, Blankers M, Boon B, Verdonck-de Leeuw IM, Smit F, van Laar M, Engels R. Effectiveness, Cost-effectiveness, and Cost-Utility of a Digital Smoking Cessation Intervention for Cancer Survivors: Health Economic Evaluation and Outcomes of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2022 Mar 17;24(3):e27588. doi: 10.2196/27588.
- Pallejà-Millán, M., et al. Evaluation of the Tobbstop Mobile App for Smoking Cessation: cluster Randomized Controlled Clinical Trial. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8(6): e15951.
- Stanczyk, N. E., et al. Effectiveness of video- versus text-based computer-tailored smoking cessation interventions among smokers after one year. *Preventive medicine* 2016;82: 42-50.

15. Ramo DE, Thrul J, Delucchi KL, Hall S, Ling PM, Belohlavek A, et al. A randomized controlled evaluation of the tobacco status project, a Facebook intervention for young adults. 2018;10.1111/add.14245. doi: 10.1111/add.14245.
16. Webb J, Peerbux, S. et al. Long-Term Effectiveness of a Clinician-Assisted Digital Cognitive Behavioral Therapy Intervention for Smoking Cessation: secondary Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res* 2022;ntac113. doi: 10.1093/ntr/ntac113.

Evidence to Decision Framework (Applicazioni per dispositivi mobili vs interventi di supporto meno intensivi)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzate le Applicazioni per dispositivi mobili rispetto a interventi di supporto meno intensivi?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	Applicazioni per dispositivi mobili
CONFRONTO:	interventi di supporto meno intensivi
ESITI:	Numero di astinenti dal fumo al più lungo follow-up Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non lo so 	Confronto: Applicazioni per dispositivi mobili rispetto ad interventi di supporto meno intensivi [intervento non App (materiale informativo, suggerimenti/informazioni su come smettere di fumare e come accedere ai servizi dedicati); intervento APP (altre applicazioni che non includono le componenti chiave incluse nelle App sperimentali)]. [Whittaker et al. 2019 e successivi aggiornamenti]	Per l'esito astinenza al più lungo follow up 5/11 studi hanno verificato l'astinenza sia come informazione

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	autoriportata che con analisi della CO.
	Rischio con interventi di supporto o meno intensivi	Rischio con App dispositivi mobili				
1. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: qualsiasi confronto meno intensivo	Popolazione in studio		RR 1.09 (0.94 a 1.26)	10136 (11 RCT)1,10,11,2,3,4,5,6,7,8,9	⊕⊕○○ Bassaa,b	
	160 per 1.000	175 per 1.000 (151 a 202)				
1a. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Confronto: interventi non app	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.74 a 1.42)	2909 (5 RCT)1,2,3,4,5	⊕⊕○○ Bassac,d	
	147 per 1.000	149 per 1.000 (108 a 208)				
1b. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Confronto: interventi app	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.98 a 1.32)	7227 (6 RCT)10,11,6,7,8,9	⊕⊕○○ Bassae,f	
	166 per 1.000	189 per 1.000 (162 a 219)				
2. Numero di persone astinenti a 6 mesi. Confronto	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.92 a 1.41)	8962 (9 RCT)1,11,3,4,5,6,7,8,9	⊕⊕○○ Bassag,h	
	149 per 1.000	170 per 1.000 (137 a 210)				

	o: qualsiasi confronto o meno intensivo					
	2a. Numero di persone astinenti a 6 mesi - confronto: o: interventi non App	Popolazione in studio		RR 1.16 (0.55 a 2.42)	1777 (3 RCT)1,3,5	⊕⊕⊕⊕ Molto bassai,j
		88 per 1.000	102 per 1.000 (48 a 212)			
	2b. Numero di persone astinenti a 6 mesi - Confronto: o: interventi APP	Popolazione in studio		RR 1.15 (0.91 a 1.45)	7185 (6 RCT)11,4,6,7,8,9	⊕⊕⊕⊕ Bassak,l
		164 per 1.000	189 per 1.000 (150 a 238)			
	3. Numero di persone astinenti a 12 mesi. Confronto: o: qualsiasi confronto o meno intensivo	Popolazione in studio		RR 1.19 (1.09 a 1.30)	6298 (4 RCT)10,2,8,9	⊕⊕⊕⊕⊕ Moderata m
		191 per 1.000	227 per 1.000 (208 a 249)			
	3a. Numero di persone astinenti a 12 mesi - confronto: o: interventi non App	Popolazione in studio		RR 1.11 (0.77 a 1.58)	505 (1 RCT)2	⊕⊕⊕⊕⊕ Moderata n
		189 per 1.000	209 per 1.000 (145 a 298)			
	3b. Numero di persone astinenti a 12 mesi - Confronto	Popolazione in studio		RR 1.19 (1.06 a 1.33)	5793 (3 RCT)10,8,9	⊕⊕⊕⊕⊕ Moderata o
		191 per 1.000	228 per 1.000 (203 a 255)			

o:
interventi
APP

1. Peiris D, Wright L, News M, Rogers K, Redfern J, Chow C, et al. A smartphone app to assist smoking cessation among Aboriginal Australians: findings from a pilot randomized controlled trial. *JMIR MHealth and UHealth*; 2019.
 2. Pallejà-Millán M, Rey-Reñones C, Barrera Uriarte ML, Granado-Font E, Basora J, Flores-Mateo G, Duch J. Evaluation of the Tobbstop Mobile App for Smoking Cessation: Cluster Randomized Controlled Clinical Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*; 2020.
 3. Baskerville N, Struik L, Guindon G, Norman C, Whittaker R, Burns C, et al. EKeet of a mobile phone intervention on quitting smoking in a young adult population of smokers: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth and Uhealth*; 2018.
 4. Webb J, Peerbux S, Ang A, Siddiqui S, Sherwani Y, Ahmed M, MacRae H, Puri H, Majeed A, Glasner S. Long-Term Effectiveness of a Clinician-Assisted Digital Cognitive Behavioral Therapy Intervention for Smoking Cessation: Secondary Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res*; 2022.
 5. Durmaz S, Ergin I, Durusoy R, Hassoy H, Caliskan A, Okyay P. WhatsApp embedded in routine service delivery for smoking cessation: effects on abstinence rates in a randomized controlled study. *BMC public health*; 2019.
 6. Garrison K, Pal P, O'Malley S, Pittman B, Gueorguieva R, Rojiani R, et al. Craving to Quit: a randomised controlled trial of smartphone app-based mindfulness training for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 2018; 2018.
 7. Herbec A, Shahab L, Brown J, Ubhi HK, Beard E, Matei A, West R. Does addition of craving management tools in a stop smoking app improve quit rates among adult smokers? Results from BupaQuit pragmatic pilot randomised controlled trial. *Digit Health*; 2021.
 8. Affret A, Luc A, Baumann C, Bergman P, Le Faou AL, Pasquereau A, Arwidson P, Alla F, Cambon L. Effectiveness of the e-Tabac Info Service application for smoking cessation: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open*; 2020.
 9. Bricker J, Mull K, Kientz J, Vilardaga R, Mercer L, Akioka K, et al. Randomized, controlled pilot trial of a smartphone app for smoking cessation using acceptance and commitment therapy. *Drug and Alcohol Dependence*; 2014.
 10. Masaki K, Tateno H, Nomura A, Muto T, Suzuki S, Satake K, Hida E, Fukunaga K. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med*. 2020 Mar 12;3:35. doi: 10.1038/s41746-020-0243-5.
 11. BinDhim NF, McGeechan K, Trevena L. Smartphone Smoking Cessation Application (SSC App) trial: a multicountry double-blind automated randomised controlled trial of a smoking cessation decision-aid 'app'. *BMJ Open*. 2018 Jan 21;8(1):e017105. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017105.
- a. Abbassato di un livello poiché in 8/11 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 4 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
 - b. I²=55% eterogeneità
 - c. Abbassato di un livello poiché in 4/5 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/ di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
 - d. I²=70% eterogeneità
 - e. Abbassato di un livello poiché in 4/6 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione per l'allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
 - f. I²=40% eterogeneità
 - g. Abbassato di un livello poiché in 6/9 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/o di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 4 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da

	parte di chi valuta gli esiti h. $I^2=71\%$ eterogeneità i. $I^2=82\%$ eterogeneità j. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi k. Abbassato di un livello poiché in 4/6 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/ di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti l. $I^2=73\%$ eterogeneità m. Abbassato di un livello poiché in 3/4 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti n. abbassato di un livello per ampio livello di confidenza e basso numero di eventi o. Abbassato di un livello poiché in 2/3 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	La revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi che hanno valutato l'incidenza di effetti avversi del trattamento	Il panel ritiene che eventi avversi siano verosimilmente assenti per questo tipo di interventi
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza è bassa sia al più lungo follow-up che a 6 mesi mentre risulta moderata ad un follow up di 12 mesi sia nel confronto con altre App che con altri interventi. Nonostante l'ampio numero di studi disponibili, la qualità è stata abbassata principalmente per limiti metodologici negli studi, mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e dei confronti e in alcuni casi per i rischi di imprecisione delle stime.	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> incertezza importante <input type="radio"/> variabilità	Non sono stati identificati studi sull'importanza degli esiti principali	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità 		
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ● Probabilmente favorisce il trattamento ○ Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 		
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	si veda report di valutazione economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ● Probabilmente favorisce il trattamento ○ Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	si veda report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente e migliora l'equità 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di uno studio osservazionale.</p> <p>Jiang 2020 ha indagato le barriere nell'accesso ai servizi per la cessazione da fumo e la prevalenza di utilizzo di social media in una popolazione di migranti cinesi residenti negli Stati Uniti. Attraverso interviste e survey costruite ad hoc, sono state analizzate e descritte qualitativamente le risposte di 30 fumatori (range di età 19–61 anni, 24 maschi). La maggioranza degli intervistati (n=46; 94%) utilizza WeChat, app di messaggistica e social media come fonte di notizie, seguito da messaggi via smartphone e Facebook. Lo studio conclude che WeChat potrebbe rappresentare una piattaforma utile per la somministrazione di interventi per smettere di fumare in questa popolazione che difficilmente accede ad altri servizi disponibili.</p>	Evidenza indiretta che non risponde pienamente al quesito clinico

<ul style="list-style-type: none"> ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>Bibliografia -Jiang Nan, Zhang Yidan, Qian Xiaokun, Thorpe Lorna, Trinh-Shevrin Chau, Shelley Donna. Chinese immigrant smokers' access barriers to tobacco cessation services and experience using social media and text messaging. Tobacco prevention & cessation 2020;6:52</p>																																	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>																																		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>																																
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di nove studi, alcuni già considerati per i dati relativi all'efficacia del trattamento.</p> <p>Accettabilità misurata come Dropout</p> <table border="1" data-bbox="351 656 1248 1527"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con interventi di supporto meno intensivi</th> <th>Rischio con App Smartphone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dropout valutato con: numero di persone che abbandonano il trattamento</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.01 (0.94 a 1.10)</td> <td rowspan="2">7482 (7 RCT)^{1,2,3,4,5,6,7}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassaa,b</td> </tr> <tr> <td>478 per 1.000</td> <td>483 per 1.000 (450 a 526)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dropout - Confronto: interventi non App</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.93 (0.86 a 1.00)</td> <td rowspan="2">1264 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata c</td> </tr> <tr> <td>493 per 1.000</td> <td>459 per 1.000 (424 a 493)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dropout - confronto: interventi App</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.07 (0.95 a 1.21)</td> <td rowspan="2">6218 (4 RCT)^{4,5,6,7}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassac,d</td> </tr> <tr> <td>475 per 1.000</td> <td>508 per 1.000 (451 a 575)</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> 1. Webb J, Peerbux S, Ang A, Siddiqui S, Sherwani Y, Ahmed M, MacRae H, Puri H, Majeed A, Glasner S. Long-Term Effectiveness of a Clinician-Assisted Digital Cognitive Behavioral Therapy Intervention for Smoking Cessation: Secondary Outcomes from a Randomized Controlled Trial. Nicotine Tob Res; 2022. 2. Pallejà-Millán M, Rey-Reñones C, Barrera Uriarte ML, Granada-Font E, Basora J, Flores-Mateo G, Duch J. Evaluation of the Tobbstop Mobile App for Smoking Cessation: Cluster Randomized Controlled Clinical Trial. JMIR Mhealth Uhealth.; 2020. 3. Durmaz S, Ergin I, Durusoy R, Hassoy H, Caliskan A, Okyay P. WhatsApp embedded in routine service delivery for smoking cessation: effects on abstinence rates in a randomized controlled study. BMC public health; 2019. 4. Masaki K, Tateno H, Nomura A, Muto T, Suzuki S, Satake K, Hida E, Fukunaga K. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. NPJ Digit Med; 2020. 5. Affret A, Luc A, Baumann C, Bergman P, Le Faou AL, Pasquereau A, Arwidson P, Alla F, Cambon L. Effectiveness of the e-Tabac Info Service application for smoking cessation: a pragmatic randomised controlled trial. BMJ Open; 2020. 6. Bricker J, Mull K, Kientz J, Vilardaga R, Mercer L, Akioka K, et al. Randomized, 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con interventi di supporto meno intensivi	Rischio con App Smartphone	Dropout valutato con: numero di persone che abbandonano il trattamento	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.94 a 1.10)	7482 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕⊕○○ Bassaa,b	478 per 1.000	483 per 1.000 (450 a 526)	Dropout - Confronto: interventi non App	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.86 a 1.00)	1264 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata c	493 per 1.000	459 per 1.000 (424 a 493)	Dropout - confronto: interventi App	Popolazione in studio		RR 1.07 (0.95 a 1.21)	6218 (4 RCT) ^{4,5,6,7}	⊕⊕○○ Bassac,d	475 per 1.000	508 per 1.000 (451 a 575)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																										
	Rischio con interventi di supporto meno intensivi	Rischio con App Smartphone																																
Dropout valutato con: numero di persone che abbandonano il trattamento	Popolazione in studio		RR 1.01 (0.94 a 1.10)	7482 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕⊕○○ Bassaa,b																													
	478 per 1.000	483 per 1.000 (450 a 526)																																
Dropout - Confronto: interventi non App	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.86 a 1.00)	1264 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata c																													
	493 per 1.000	459 per 1.000 (424 a 493)																																
Dropout - confronto: interventi App	Popolazione in studio		RR 1.07 (0.95 a 1.21)	6218 (4 RCT) ^{4,5,6,7}	⊕⊕○○ Bassac,d																													
	475 per 1.000	508 per 1.000 (451 a 575)																																

	<p>controlled pilot trial of a smartphone app for smoking cessation using acceptance and commitment therapy. <i>Drug and Alcohol Dependence</i>; 2014.</p> <p>7. Herbec A, Shahab L, Brown J, Ubhi HK, Beard E, Matei A, West R.. Does addition of craving management tools in a stop smoking app improve quit rates among adult smokers? Results from BupaQuit pragmatic pilot randomised controlled trial.. <i>Digit Health</i>; 2021.</p> <p>a. Abbassato di un livello poiché in 6/7 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/ di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 4 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>b. I2=53%</p> <p>c. Abbassato di un livello poiché in 3/4 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/ di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>d. I2=57%</p> <p>Aderenza al trattamento Asayut et al., 2022, ha valutato l'efficacia, l'aderenza a un intervento digitale condotto da farmacisti e rivolto a fumatori. Lo studio, multicentrico, condotto in Thailandia, ha previsto il confronto tra 2 gruppi, entrambi hanno ricevuto una visita iniziale, farmacoterapia e counseling per 6 mesi. Il gruppo sperimentale ha inoltre ricevuto un'App (Pharmaquit) come intervento aggiuntivo. L'aderenza al trattamento non è risultata diversa nei due gruppi anche se viene riportato un numero di visite e di giorni di adesione al programma maggiore nel gruppo assegnato al trattamento sperimentale rispetto al gruppo di controllo. Soddisfazione del trattamento Uno studio nordamericano più recente, Santiago-Torres 2022, ha riportato i dati di un'analisi secondaria di uno studio RCT che ha confrontato un intervento digitale basato su un App iCanQuit, su smartphone, rispetto ad una app più generica (QuitGuide) in una popolazione di 165 afroamericani. iCanQuit è un'app basata sulla terapia Acceptance and Commitment (ACT). I partecipanti assegnati al gruppo iCanQuit hanno riportato un livello di soddisfazione maggiore nell'utilizzo dell'app rispetto al gruppo di confronto (92% vs. 65%, p<0.001), sono stati più propensi a raccomandare l'app (88% vs. 63%, p=0.001) e maggiormente convinti della sua utilità (80% vs. 56%, p<0.001).</p> <p>Bibliografia -Asayut N, Olson PS, Kanjanasilp J, Thanarat P, Senkraigul B, Sittisarn C, Suksawat S. A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): A randomized controlled trial. <i>PLoS One</i>. 2022 Mar 29;17(3):e0265483. doi: 10.1371/journal.pone.0265483. -Santiago-Torres, M., et al. Efficacy and utilization of an acceptance and commitment therapy-based smartphone application for smoking cessation among Black adults: Secondary analysis of the iCanQuit randomized trial. <i>Addiction</i> 2022;117(3): 760-771</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia</p>	<p>La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di due studi.</p> <p>Herbec et al., 2021, studio RCT condotto nel Regno Unito, ha valutato l'efficacia di un'app chiamata BupaQuit che include un "craving management tools" rispetto ad un'app priva di questo strumento. L'utilizzo dell'APP nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo è stato simile rispetto al numero di volte in cui è stato effettuato il login (mediana=4 vs 5, p=0.45; media=9.55 vs 10.5, p=0.63) e tempo totale</p>	<p>Gli studi identificati dalla ricerca si basano su campioni molto piccoli.</p>

<p>○ Non so</p>	<p>trascorso sull'APP (mediana =202 s vs 209 s, p=0.54; media= 401.8 vs 325.8, p=0.20). Le persone assegnate al gruppo sperimentale tendono però a trascorrere più tempo sull'app ad ogni accesso (44.6 s vs 32.9 s, p =0.01; media=64.0 s vs 43.5, p=0.003). Solo il 23,1% dei partecipanti assegnati all'app (n= 48) ha avuto accesso agli strumenti disponibili per la gestione del craving (mediana =3 aids accessed, range: 1-34).</p> <p>Gowarty et al.,2021, uno studio osservazionale che ha reclutato 17 giovani fumatori con patologie psichiatriche per esplorare la funzionalità di 2 app sviluppate dal National Cancer Institute statunitense, QuitGuide e quitSTART, per la cessazione da fumo. Entrambe le app incoraggiano l'utente a pianificare la cessazione dal fumo entro 14 giorni, forniscono informazioni utili per smettere di fumare e consentono all'utente di inserire dati personali (n° di sigarette/giorno, momento della giornata in cui si tende a fumare, costi associati all'uso di sigarette). Le due app differiscono però nella grafica e nei contenuti.</p> <p>Attraverso un approccio misto che ha previsto due incontri, interviste aperte e l'utilizzo di questionari validati, lo studio ha analizzato l'utilizzo e l'accettabilità delle 2 app.</p> <p>La maggioranza dei partecipanti ha ritenuto utili molte delle caratteristiche delle app per smettere di fumare. Il punteggio medio ottenuto con la scala "System Usability" (SUS-punteggio da 0 a 100, valori tra 68 e 79 rappresentano l'utilizzo medio) per QuitGuide è stato simile tra il 1° e 2° incontro (64; range 30-77.5, SD 18, and 66; range 25-85, SD 18, rispettivamente). Viceversa, il punteggio medio di SUS per quitSTART tende ad aumentare dal 1° incontro (55; range 25-82.5, SD 20) al 2° (64; range 35-85, SD 16). A partire dal secondo incontro, la maggioranza degli utenti ha riportato buoni livelli di soddisfazione per entrambe le app.</p> <p>Per quanto riguarda l'accettabilità, il 56% degli utenti di QuitGuide ha apprezzato l'app ad entrambi gli incontri mentre la proporzione di utenti che dichiara di apprezzare quitSTART aumenta dal 25% al 63% tra i due incontri. In contrasto con il punteggio ottenuto con la scala SU, durante il periodo in studio di 13 giorni il livello di engagement delle due app risulta essere maggiore per quitSTART. Infatti, rispetto a QuitGuide, gli utenti di quitSTART hanno dimostrato un maggior numero medio di giorni di utilizzo (10.8, SD 3.5, vs 4.6, SD 2.8), maggior numero medio di interazioni (41, SD 26, vs 5.6, SD 3.8) e di risposta a notifiche (18.5, range 0-37, vs 1, range 0-8).</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Herbec A, Shahab L, Brown J, Ubhi HK, Beard E, Matei A, West R. Does addition of craving management tools in a stop smoking app improve quit rates among adult smokers? Results from BupaQuit pragmatic pilot randomised controlled trial. Digit Health. 2021;7:20552076211058935. doi: 10.1177/20552076211058935.</p> <p>-Gowarty MA, Longacre MR, Vilardaga R, Kung NJ, Gaughan-Maher AE, Brunette MF. Usability and Acceptability of Two Smartphone Apps for Smoking Cessation Among Young Adults with Serious Mental Illness: Mixed Methods Study. JMIR Ment Health 2021 Jul 7;8(7):e26873. doi: 10.2196/26873.</p>	
-----------------	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilment e no	Probabilmente si	Si		Vari a	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Vari a	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Vari a	Non lo so

	GIUDIZI						
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
VALORI	Importante e incertezza o variabilità	Probabilmente e importante incertezza o variabilità	Probabilmente e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessun o studio incluso
EQUITA'	Ridotta	Probabilmente e ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente e aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente e no	Probabilmente e si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente e no	Probabilmente e si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazioni

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su applicazioni per dispositivi mobili rispetto ad un intervento di supporto meno intensivo [raccomandazione condizionale basata su una qualità delle prove bassa]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su applicazioni per dispositivi mobili dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (MMG, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS (800554088), fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare delle applicazioni per dispositivi mobili da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

A livello europeo, sono già disponibili degli interventi digitali sviluppati all'interno di campagne mediatiche per smettere di fumare. Ad esempio la campagna "Stop October", inglese, in corso ogni anno a partire dal 2012 (Kuipers et al., 2020; Brown et al., 2014), quella olandese in corso ogni anno dal 2014 (Troelstra et al., 2019a; Troelstra et al., 2019b) e la campagna "Moisan Tabac" francese, in corso ogni anno dal 2016 (Guignard et al., 2021).

Queste campagne, basate sulla teoria del contagio sociale, con utilizzo dei social network, e sulla definizione di un obiettivo SMART (Specific, Measurable, Attainable, Realistic and Time-sensitive), prevedono il raggiungimento di un obiettivo intermedio, ovvero lo smettere di fumare per 28 giorni (la campagna inglese e olandese specificamente durante il mese di ottobre; la campagna francese in un mese non specificato), offrendo un ventaglio di supporti (Telefono verde contro il fumo; applicazione su dispositivo mobile, sito web istituzionale di supporto a smettere, pagine di social network dove soggetti che provano a smettere si incontrano; offerta di percorsi presso i centri antifumo), secondo la teoria "PRIME" (Plans, Responses, Impulses, Motives and Evaluations). In Gran Bretagna nel 2015 si sono iscritti per partecipare a questa gara sociale circa 215.000 fumatori, mentre sono stati registrati circa 50.000 partecipanti nei Paesi Bassi nel 2016. L'impatto in termini di aumento dei fumatori che provano a smettere nel periodo della campagna è stato significativo in tutti i Paesi (Kuipers et al., 2020; Brown et al., 2014; Troelstra et al., 2019a; Troelstra et al., 2019b; Guignard et al., 2021).

Monitoraggio e valutazione

Una volta sviluppata un'applicazione gratuita per i fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di persone che accedono alle applicazioni per la prima volta, la frequenza di accesso settimanale o mensile, e indicatori di esito quali misura autoriportata del consumo e dell'astinenza da nicotina.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire eventuali parti dell'applicazione che potrebbero essere migliorate.

Priorità per la ricerca

All'interno del monitoraggio e valutazione di una nuova applicazione sviluppata nell'ambito dell'SSN, si potrebbe condurre uno studio randomizzato controllato, al fine di indagare quali sono le componenti più efficaci all'interno dell'applicazione.


Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale tramite App da dispositivi mobili rispetto a interventi di supporto meno intensivi?


Autori: Vecchi S, Cruciani F

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	App Smartphone	interventi di supporto meno intensivi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		


1. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up. Confronto: qualsiasi confronto meno intensivo

11 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}	studi randomizzati	serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	885/5027 (17.6%)	818/5109 (16.0%)	RR 1.09 (0.94 a 1.26)	14 più per 1.00 (da 10 meno a 42 più)	 Bassa	Critico
---------------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---------------------------------------	--	---------

1a. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Confronto: interventi non app


5 ^{1,2,3,4,5}	studi randomizzati	serio ^c	serio ^d	non importante	non importante	nessuno	198/1435 (13.8%)	216/1474 (14.7%)	RR 1.02 (0.74 a 1.42)	3 più per 1.00 (da 38 meno a 62 più)	 Bassa	Critico
------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	--------------------------------------	--	---------

1b. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Confronto: interventi app


6 ^{6,7,8,9,10,11}	studi randomizzati	serio ^e	serio ^f	non importante	non importante	nessuno	687/3592 (19.1%)	602/3635 (16.6%)	RR 1.14 (0.98 a 1.32)	23 più per 1.00 (da 3 meno a 53 più)	 Bassa	Critico
----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	--------------------------------------	--	---------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancaza di riproducibilità dei risultati	Mancaza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	App Smartp hone	interventi di supporto meno intensivi	Relativo (95% CI)	Asso luto (95% CI)		


2. Numero di persone astinenti a 6 mesi. Confronto: qualsiasi confronto meno intensivo

9 ^{1,3,4,5,6,7,8,9,11}	studi rando mizzati	serio ^g	serio ^h	non importante	non importante	nessuno	766/4458 (17.2%)	672/4504 (14.9%)	R R 1.1 4 (0.92 a 1.41)	21 più per 1.00 (da 12 meno a 61 più)	 Bassa	Critico
---------------------------------	---------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---	---------------------------------------	--	---------

2a. Numero di persone astinenti a 6 mesi - confronto: interventi non App

3 ^{1,3,5}	studi rando mizzati	non importante	molto serio ⁱ	non importante	molto serio ⁱ	nessuno	67/886 (7.6%)	78/891 (8.8%)	R R 1.1 6 (0.55 a 2.42)	14 più per 1.00 (da 39 meno a 124 più)	 Molto bassa	Critico
--------------------	---------------------	----------------	--------------------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---	--	--	---------

2b. Numero di persone astinenti a 6 mesi - Confronto: interventi APP

6 ^{4,6,7,8,9,11}	studi rando mizzati	serio ^k	serio ^l	non importante	non importante	nessuno	699/3572 (19.6%)	594/3613 (16.4%)	R R 1.1 5 (0.91 a 1.45)	25 più per 1.00 (da 15 meno a 74 più)	 Bassa	Critico
---------------------------	---------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---	---------------------------------------	--	---------

3. Numero di persone astinenti a 12 mesi. Confronto: qualsiasi confronto meno intensivo

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	App Smartphone	interventi di supporto meno intensivi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
42,8,9,10	studi randomizzati	serio ^m	non importante	non importante	non importante	nessuno	689/3086 (22.3%)	614/3212 (19.1%)	RR 1.19 (1.09 a 1.30)	36 più per 1.00 (da 17 più a 57 più)	⊕⊕ ⊕○ Modrata	Critico

3a. Numero di persone astinenti a 12 mesi - confronto: interventi non App

1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ⁿ	nessuno	39/187 (20.9%)	60/318 (18.9%)	RR 1.11 (0.77 a 1.58)	21 più per 1.00 (da 43 meno a 109 più)	⊕⊕ ⊕○ Modrata	Critico
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

3b. Numero di persone astinenti a 12 mesi - Confronto: interventi APP

38,9,10	studi randomizzati	serio ^o	non importante	non importante	non importante	nessuno	650/2899 (22.4%)	554/2894 (19.1%)	RR 1.19 (1.06 a 1.33)	36 più per 1.00 (da 11 più a 63 più)	⊕⊕ ⊕○ Modrata	Critico
---------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--------------------------------------	---------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello poiché in 8/11 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 4 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti

b. I²=55% eterogeneità

c. Abbassato di un livello poiché in 4/5 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/ di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti

d. I²=70% eterogeneità

- e. Abbassato di un livello poiché in 4/6 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione per l'allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- f. $I^2=40\%$ eterogeneità
- g. Abbassato di un livello poiché in 6/9 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/o di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 4 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- h. $I^2=71\%$ eterogeneità
- i. $I^2=82\%$ eterogeneità
- j. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi
- k. Abbassato di un livello poiché in 4/6 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e/ di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- l. $I^2=73\%$ eterogeneità
- m. Abbassato di un livello poiché in 3/4 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- n. abbassato di un livello per ampio livello di confidenza e basso numero di eventi
- o. Abbassato di un livello poiché in 2/3 studi vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti

Bibliografia

1. Peiris D, Wright L, News M, Rogers K, Redfern J, Chow C, et al. A smartphone app to assist smoking cessation among Aboriginal Australians: findings from a pilot randomized controlled trial. *JMIR MHealth and UHealth*; 2019.
2. Pallejà-Millán M, Rey-Reñones C, Barrera Uriarte ML, Granado-Font E, Basora J, Flores-Mateo G, Duch J. Evaluation of the Tobstop Mobile App for Smoking Cessation: Cluster Randomized Controlled Clinical Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*; 2020.
3. Baskerville N, Struik L, Guindon G, Norman C, Whittaker R, Burns C, et al. Effect of a mobile phone intervention on quitting smoking in a young adult population of smokers: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth and Uhealth*; 2018.
4. Webb J, Peerbux S, Ang A, Siddiqui S, Sherwani Y, Ahmed M, MacRae H, Puri H, Majeed A, Glasner S. Long-Term Effectiveness of a Clinician-Assisted Digital Cognitive Behavioral Therapy Intervention for Smoking Cessation: Secondary Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res*; 2022.
5. Durmaz S, Ergin I, Durusoy R, Hassoy H, Caliskan A, Okyay P. WhatsApp embedded in routine service delivery for smoking cessation: effects on abstinence rates in a randomized controlled study. *BMC public health*; 2019.
6. Garrison K, Pal P, O'Malley S, Pittman B, Gueorguieva R, Rojiani R, et al. Craving to Quit: a randomised controlled trial of smartphone app-based mindfulness training for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 2018; 2018.
7. Herbec A, Shahab L, Brown J, Ubhi HK, Beard E, Matei A, West R. Does addition of craving management tools in a stop smoking app improve quit rates among adult smokers? Results from BupaQuit pragmatic pilot randomised controlled trial. *Digit Health*; 2021.
8. Affret A, Luc A, Baumann C, Bergman P, Le Faou AL, Pasquereau A, Arwidson P, Alla F, Cambon L. Effectiveness of the e-Tabac Info Service application for smoking cessation: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open*; 2020.
9. Bricker J, Mull K, Kientz J, Vilardaga R, Mercer L, Akioka K, et al. Randomized, controlled pilot trial of a smartphone app for smoking cessation using acceptance and commitment therapy. *Drug and Alcohol Dependence*; 2014.
10. Masaki K, Tateno H, Nomura A, Muto T, Suzuki S, Satake K, Hida E, Fukunaga K. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med*; 2020.
11. BinDhim N, McGeechan K, Revena L. Smartphone smoking cessation application (SSC App) trial: a multicountry doubleblind automated randomised controlled trial of a smoking cessation decision-aid. *BMJ Open*; 2018.

Evidence to Decision Framework (Intervento digitale via internet rispetto a un intervento di supporto non-attivo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale via internet rispetto a un intervento di supporto non-attivo per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	Intervento digitale via internet (non personalizzati né interattivi, personalizzati e/o interattivi)
CONFRONTO:	Interventi di supporto non-attivo (materiale informativo, email, trattamento standard)
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo al più lungo follow-up Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non lo so	Confronto: Interventi via Internet (non personalizzati né interattivi, personalizzati e/o interattivi) rispetto ad interventi non-attivi (materiale informativo, email, trattamento standard). [Taylor et al. 2017 e successivi aggiornamenti]	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con interventi di supporto "non-attivi" (adulti)	Rischio con Intervento via internet			
1. Numero di persone astinenti al più lungo follow up (adulti)	Popolazione in studio 134 per 1.000	146 per 1.000 (131 a 164)	RR 1.09 (0.98 a 1.22)	8194 (11 RCT) ^{1,10,11,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
1a. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Interventi interattivi e personalizzati	Popolazione in studio 135 per 1.000	152 per 1.000 (135 a 172)	RR 1.13 (1.00 a 1.28)	6942 (9 RCT) ^{1,2,3,5,6,7,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}
1b. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Interattivi e non personalizzati	Popolazione in studio 125 per 1.000	109 per 1.000 (79 a 151)	RR 0.87 (0.63 a 1.20)	1112 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ Bassa ^{e,f,g}
1c. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - né interattivi né personalizzati	Popolazione in studio 171 per 1.000	190 per 1.000 (92 a 388)	RR 1.11 (0.54 a 2.27)	140 (1 RCT) ¹¹	⊕○○○ Molto bassa ^{e,h,i}
2. Numero di persone astinenti a +12 mesi (interventi interattivi e personalizzati)	Popolazione in studio 69 per 1.000	79 per 1.000 (63 a 101)	RR 1.15 (0.91 a 1.47)	3553 (4 RCT) ^{3,4,5,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{f,i}
2a. Numero di persone astinenti a +12 mesi (interventi interattivi e non personalizzati)	Popolazione in studio 151 per 1.000	133 per 1.000 (103 a 174)	RR 0.88 (0.68 a 1.15)	1248 (2 RCT) ^{10,12}	⊕⊕○○ Bassa ^{f,k}

	2b. Numero di persone astinenti a +12 mesi (né interattivi né personalizzati)	Popolazione in studio 171 per 1.000	190 per 1.000 (92 a 388)	RR 1.11 (0.54 a 2.27)	140 (1 RCT) ¹¹	⊕○○○ Molto bassa ^{hi}
	3. Numero di persone astinenti a 6 mesi (interventi interattivi e personalizzati)	Popolazione in studio 190 per 1.000	234 per 1.000 (207 a 245)	RR 1.23 (1.09 a 1.29)	3906 (6 RCT) ^{1,13,2,6,7,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{lm}
	Numero di persone astinenti al più lungo follow-up (>6 mesi) (giovani adulti)	Popolazione in studio 169 per 1.000	330 per 1.000 (240 a 455)	RR 1.95 (1.42 a 2.69)	517 (1 RCT) ¹³	⊕⊕○○ Bassa ^{ei}
	Numero di persone astinenti al più lungo follow-up (>6 mesi) (adolescenti)	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.60 a 1.44)	136 (1 RCT) ¹²	⊕○○○ Molto bassa ⁱⁿ
<ol style="list-style-type: none"> Balmford J, Borland R, Benda P. Population-level eMects of automated smoking cessation help programs: a randomized controlled trial. <i>Addiction</i>. 2013. Asayut N, Olson PS, Kanjanasilp J, Thanarat P, Senkraigul B, Sittisarn C, Suksawat S. A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): A randomized controlled trial. <i>PLoS One</i>. 2022. Elfeddali I, Bolman C, Candel MJ, Wiers RW, De Vries H. Preventing smoking relapse via web-based computer-tailored feedback: a randomized controlled trial. <i>Journal of Medical Internet Research</i> 2012. Smit ES, De Vries H, Hoving C. Results of the PAS study: a randomized controlled trial evaluating the effectiveness of a web-based multiple tailored smoking cessation program combined with tailored counseling by practice nurses. <i>Health Communication</i> 2016. Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and textmessage- based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. <i>Addiction</i> 2016. Haug S, Meyer C, John U. Efficacy of an internet program for smoking cessation during and an inpatient rehabilitation treatment: a quasi-randomized controlled trial. <i>Addictive Behaviors</i> 2011. Harrington KF, Kim YI, Chen M, Ramachandran R, Pisu M, Sadasivam RS, et al. Web-based intervention for transitioning smokers from inpatient to outpatient care: an RCT. <i>American Journal of Preventive Medicine</i>; 2016. Emmons KM, Puleo E, Sprunck-Harrild K, Ford J, OstroM JS, Hodgson D, et al. Partnership for health-2, a web-based versus print smoking cessation intervention for childhood and young adult cancer survivors: randomized comparative eMectiveness study. <i>Journal of Medical Internet Research</i> 2013. Yang DX, Gu CJ, Ni L, Li N, Li QY, Zhou JP. Assessment of efficacy of medication combined with WeChat platform for quitting smoking in patients 						

	<p>with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science); 2016.</p> <p>10. McDonnell DD, Kazinets G, Lee HJ, Moskowitz JM. An internet-based smoking cessation program for Korean Americans: results from a randomized controlled trial. Nicotine & Tobacco Research; 2011.</p> <p>11. Humfleet GL, Hall SM, Delucchi KL, Dille JW. A randomized clinical trial of smoking cessation treatments provided in HIV clinical care settings. Nicotine & Tobacco Research 2013.</p> <p>12. Woodruff SI, Conway TL, Edwards CC, Elliott SP, Crittenden J. Evaluation of an Internet virtual world chat room for adolescent smoking cessation. Addictive Behaviors 2007.</p> <p>13. An LC, Klatt C, Perry CL, Lein EB, Hennrikus DJ, Pallonen UE, et al. The RealU online cessation intervention for college smokers: a randomized controlled trial. Preventive Medicine 2008.</p> <p>a. Abbassato di un livello poiché in 4/11 studi vi è un rischio poco chiaro e alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 7 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti; uno studio ad alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti</p> <p>b. $I^2=49\%$</p> <p>c. Abbassato di un livello poiché in 4 studi vi è un rischio poco chiaro e alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 6 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti; uno studio ad alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti</p> <p>d. $I^2=54\%$</p> <p>e. eterogeneità non valutabile poiché si tratta di un solo studio</p> <p>f. Abbassato di un livello per basso numero di eventi</p> <p>g. abbassato di un livello per un rischio non chiaro di distorsione per mancanza di cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>h. abbassato un livello per rischio alto rispetto ai metodi di allocazione mascherata della lista di randomizzazione e per rischio poco chiaro per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>i. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi</p> <p>j. Abbassato di due livelli poiché uno studio è ad alto rischio di distorsione per il metodo di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; uno studio a rischio non chiaro per la randomizzazione; tutti gli studi sono a rischio non chiaro di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>k. abbassato di un livello per rischio non chiaro di bias rispetto ai metodi di randomizzazione e alto rischio relativo ai metodi di mascheramento della lista di randomizzazione. uno studio a rischio non chiaro per la cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>l. abbassato un un livello per rischio non chiaro in due studi rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione e per rischio alto o poco chiaro, in tre studi, per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>m. $I^2=82\%$</p> <p>n. abbassato un un livello per rischio non chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e per alto rischio nei metodi di mascheramento della lista di randomizzazione</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	La revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi che hanno valutato l'incidenza di effetti avversi del trattamento	Il panel ritiene che eventi avversi siano verosimilmente assenti per questo tipo di interventi
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza è risultata essere molto bassa/bassa, per tutte le tipologie di intervento e a qualsiasi follow-up</p> <p>Nonostante l'ampio numero di studi disponibili, la qualità è stata abbassata principalmente per limiti metodologici negli studi, mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e dei confronti e in alcuni casi per i rischi di imprecisione delle stime.</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Probabilmente incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non importante <input type="radio"/> incertezza <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza importante <input type="radio"/> variabilità 	Non sono stati identificati studi sull'importanza degli esiti principali	

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Probabilmente favorisce il trattamento	
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	si veda report di valutazione economica	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>si veda report di valutazione economica</p>	
---	--	--

Costo efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>si veda report di valutazione economica</p>	

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato studi pertinenti.</p>	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive														
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di una RS (Taylor et al.,2017) e due studi (Asayut et al., 2020, Shuter et al., 2020).</p> <p>Accettabilità misurata come dropout</p> <table border="1" data-bbox="359 477 1198 1061"> <thead> <tr> <th data-bbox="359 477 520 846" rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="520 477 783 573">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="783 477 887 846" rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="887 477 1043 846" rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1043 477 1198 846" rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th data-bbox="520 573 647 846">Rischio con interventi di supporto "non-attivi" (adulti)</th> <th data-bbox="647 573 783 846">Rischio con intervento digitale via internet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="359 846 520 1061">Dropout valutato con: numero di persone che abbandonano il trattamento</td> <td colspan="2" data-bbox="520 846 783 1061">Popolazione in studio 769 per 1.000 692 per 1.000 (569 a 838)</td> <td data-bbox="783 846 887 1061">RR 0.90 (0.74 a 1.09)</td> <td data-bbox="887 846 1043 1061">156 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1043 846 1198 1061">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> </tbody> </table> <p>1.Asayut N, Olson PS, Kanjanasilp J, Thanarat P,Senkraigul B,Sittisarn C,Suksawat S. A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): A randomized controlled trial.PLoS One; 2022.</p> <p>a.abbassato un un livello per rischio alto per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti</p> <p>b.Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza</p> <p>Soddisfazione del trattamento</p> <p>Taylor et al., 2017, revisione sistematica che ha valutato l'efficacia di interventi via internet rispetto ad altri trattamenti di confronto "attivi" e "non attivi", ha riportato, come esito secondario, i risultati della soddisfazione al trattamento da parte di fumatori arruolati in 21 RCT, misurata tramite questionari. Nella maggioranza degli studi è stata riportata una maggiore soddisfazione in caso di utilizzo di interventi digitali, interattivi e personalizzati rispetto al gruppo assegnato a interventi di confronto. In cinque studi i partecipanti riportano di aver raccomandato l'intervento digitale a familiari e amici interessati a smettere di fumare.</p> <p>Shuter et al.,2020, studio condotto negli Stati Uniti arruolando fumatori con infezione HIV. Lo studio ha confrontato l'efficacia di un programma chiamato "Positively Smoke Free–Mobile program" con un trattamento standard rappresentato da un intervento breve, materiale informativo e prescrizione di farmacoterapia. Il programma, della durata di 42 giorni, ha incluso una serie di componenti, messaggi di testo, video educativi e motivazionali, integrati tra loro in un sito online accessibile da smartphone o tramite link da SMS. Lo studio ha riportato i risultati relativi alla soddisfazione da parte dei 90 partecipanti che hanno completato lo studio, di cui 48 (89.6%) assegnati al trattamento sperimentale.</p> <p>Il livello di soddisfazione, misurato attraverso una survey, è risultato moderato; il 61,3% dei partecipanti ha considerato il programma molto utile o estremamente utile e il 54% ha espresso un'alta soddisfazione. La maggioranza (97,7%) ha dichiarato di voler raccomandare il programma a familiari e amici che vogliono smettere di fumare.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con interventi di supporto "non-attivi" (adulti)	Rischio con intervento digitale via internet	Dropout valutato con: numero di persone che abbandonano il trattamento	Popolazione in studio 769 per 1.000 692 per 1.000 (569 a 838)		RR 0.90 (0.74 a 1.09)	156 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove								
	Rischio con interventi di supporto "non-attivi" (adulti)	Rischio con intervento digitale via internet														
Dropout valutato con: numero di persone che abbandonano il trattamento	Popolazione in studio 769 per 1.000 692 per 1.000 (569 a 838)		RR 0.90 (0.74 a 1.09)	156 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}											

	<p>Il punteggio più alto è stato ottenuto dalle sessioni video e dalle sezioni specifiche sull'infezione da HIV incluse nel programma.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Shuter J et al. Feasibility of a Smartphone-Based Tobacco Treatment for HIV-Infected Smokers. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2020;22(3):398-407.</p> <p>-Taylor GMJ, Dalili MN, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub5</p>	
--	---	--

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di uno studio RCT.</p> <p>Mujcic et al.,2022, RCT condotto nei Paesi Bassi su fumatori con pregresso tumore (n=165). Lo studio ha valutato l'efficacia e i costi di un intervento, chiamato MyCourse—Quit Smoking, somministrato attraverso una piattaforma online, interattiva, rispetto ad un trattamento standard. Tra gli esiti secondari studiati c'erano gli anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità (QALYs), costi di intervento, i costi sanitari e i costi derivanti da perdite di produttività. Il costo dell'intervento sperimentale è stato stimato pari a \$193 per partecipante nel gruppo MyCourse e \$74 nel gruppo di controllo. La spesa sanitaria media cumulata per i 12 mesi di follow up è stata pari a \$14,416 (SD \$20,604) per partecipante nel gruppo MyCourse e \$12,950 (SD \$17,704) per partecipante nel gruppo di controllo, risultando un costo incrementale (costi nel gruppo sperimentale meno i costi nel gruppo di controllo) pari a \$1466 (SD \$27,165). I costi per perdita di produttività, legati prevalentemente all'assenteismo, sono stati stimati pari a \$10,444 (SD US \$17,277) nel gruppo MyCourse group \$8145 (SD US \$15,750) nel gruppo di controllo. I costi medi incrementali per la mancata produttività sono stati pari a \$1908 (SD US \$23,490) per partecipante.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Mujcic A, Blankers M, Boon B, Verdonck-de Leeuw IM, Smit F, van Laar M, Engels R. Effectiveness, Cost-effectiveness, and Cost-Utility of a Digital Smoking Cessation Intervention for Cancer Survivors: Health Economic Evaluation and Outcomes of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. <i>J Med Internet Res.</i> 2022 Mar 17;24(3):e27588. doi: 10.2196/27588</p>	<p>Le evidenze disponibili si basano su campioni molto piccoli</p>

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non lo so

	Giudizi						
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
ValORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazioni

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su programmi via internet rispetto ad un intervento di supporto non attivo [raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo

Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su programmi via internet dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS -800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare programmi via internet da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

Monitoraggio e valutazione

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su programmi via internet gratuito per i fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al programma e numero di interazioni da parte dell'utente.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

Priorità per la ricerca

All'interno del monitoraggio e valutazione di un nuovo intervento digitale basato su programmi via internet sviluppata nell'ambito dell'SSN, si potrebbe condurre uno studio randomizzato controllato, al fine di indagare quali sono le componenti più efficaci all'interno dell'intervento.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale via internet rispetto a un intervento di supporto non-attivo?

Autori: Vecchi S, Cruciani F.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Intervento via internet	interventi di supporto "non-attivi" (adulti)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

1. Numero di persone astinenti al più lungo follow up (adulti)

11 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}	studi randomizzati	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	613/4718 (13.0%)	466/3476 (13.4%)	RR 1.09 (0.98 a 1.22)	12 più per 1.000 (da 3 meno a 29 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico
---------------------------------------	--------------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---------------------------------------	---------------------	---------

1a. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Interventi interattivi e personalizzati

9 ^{1,2,3,5,6,7,8,9}	studi randomizzati	molto serio ^c	serio ^d	non importante	non importante	nessuno	541/4098 (13.2%)	383/2844 (13.5%)	RR 1.13 (1.00 a 1.28)	18 più per 1.000 (da 0 meno a 38 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico
------------------------------	--------------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---------------------------------------	---------------------	---------

1b. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - Interattivi e non personalizzati

1 ¹⁰	studi randomizzati	serio ^e	non importante ^f	non importante	serio ^g	nessuno	61/562 (10.9%)	69/550 (12.5%)	RR 0.87 (0.63 a 1.20)	16 meno per 1.000 (da 46 meno a 25 più)	⊕⊕○○ Bassa	Critico
-----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	---------------	---------

1c. Numero di persone astinenti al più lungo follow-up - né interattivi né personalizzati

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Intervento via internet	interventi di supporto "non-attivi" (adulti)	Relativo (95% CI)	Assoluta (95% CI)		
1 ¹¹	studi randomizzati	serio ^h	non importante ^f	non importante	molto serio ⁱ	nessuno	11/58 (19.0%)	14/82 (17.1%)	RR 1.11 (0.54 a 2.27)	19 più per 1.000 (da 79 meno a 217 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico

2. Numero di persone astinenti a +12 mesi (interventi interattivi e personalizzati)

4 ^{3,4,5,8}	studi randomizzati	molto serio ^j	non importante	non importante	serio ^g	nessuno	182/2206 (8.3%)	93/1347 (6.9%)	RR 1.15 (0.91 a 1.47)	10 più per 1.000 (da 6 meno a 32 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico
----------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	---------------------------------------	---------------------	---------

2a. Numero di persone astinenti a +12 mesi (interventi interattivi e non personalizzati)

2 ^{10,12}	studi randomizzati	serio ^k	non importante	non importante	serio ^g	nessuno	89/639 (13.9%)	92/609 (15.1%)	RR 0.88 (0.68 a 1.15)	18 meno per 1.000 (da 48 meno a 23 più)	⊕⊕○○ Bassa	Critico
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	---------------	---------

2b. Numero di persone astinenti a +12 mesi (né interattivi né personalizzati)

1 ¹¹	studi randomizzati	serio ^h	non importante	non importante	molto serio ⁱ	nessuno	11/58 (19.0%)	14/82 (17.1%)	RR 1.11 (0.54 a 2.27)	19 più per 1.000 (da 79 meno a 217 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	---	---------------------	---------

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Intervento via internet	interventi di supporto "non-attivi" (adulti)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

3. Numero di persone astinenti a 6 mesi (interventi interattivi e personalizzati)

6 ^{1,2,6,7,9,13}	studi randomizzati	serio ^l	molto serio ^m	non importante	non importante	nessuno	444/2149 (20.7%)	334/1757 (19.0%)	RR 1.23 (1.09 a 1.29)	44 più per 1.000 (da 17 più a 55 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico
---------------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---------------------------------------	---------------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up (>6 mesi) (giovani adulti)

1 ¹³	studi randomizzati	non importante	non importante ^f	non importante	molto serio ⁱ	nessuno	85/257 (33.1%)	44/260 (16.9%)	RR 1.95 (1.42 a 2.69)	161 più per 1.000 (da 71 più a 286 più)	⊕⊕○○ Bassa	Critico
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	---------------	---------

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up (>6 mesi) (adolescenti)

1 ¹²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ⁱ	nessuno	28/77 (36.4%)	23/59 (39.0%)	RR 0.93 (0.60 a 1.44)	27 meno per 1.000 (da 156 meno a 172 più)	⊕○○○ Molto bassa	Critico
-----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	---	---------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello poiché in 4/11 studi vi è un rischio poco chiaro e alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 7 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti; uno studio ad alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti

b. I²=49%

c. Abbassato di un livello poiché in 4 studi vi è un rischio poco chiaro e alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 6 studi sono ad alto rischio di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti; uno studio ad alto rischio di pubblicazione selettiva degli esiti

d. I²=54%

- e. abbassato di un livello per un rischio non chiaro di distorsione per mancanza di cecità da parte di chi valuta gli esiti
- f. eterogeneità non valutabile poiché si tratta di un solo studio
- g. Abbassato di un livello per basso numero di eventi
- h. abbassato un un livello per rischio alto rispetto ai metodi di allocazione mascherata della lista di randomizzazione e per rischio poco chiaro per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- i. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi
- j. Abbassato di due livelli poiché uno studio è ad alto rischio di distorsione per il metodo di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; uno studio a rischio non chiaro per la randomizzazione; tutti gli studi sono a rischio non chiaro di distorsione per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- k. abbassato di un livello per rischio non chiaro di bias rispetto ai metodi di randomizzazione e alto rischio relativo ai metodi di mascheramento della lista di randomizzazione. uno studio a rischio non chiaro per la cecità da parte di chi valuta gli esiti
- l. abbassato un un livello per rischio non chiaro in due studi rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione e per rischio alto o poco chiaro, in tre studi, per mancata cecità da parte di chi valuta gli esiti
- m. $I^2=82\%$
- n. abbassato un un livello per rischio non chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e per alto rischio nei metodi di mascheramento della lista di randomizzazione

Bibliografia

1. Balmford J, Borland R, Benda P. Population-level effects of automated smoking cessation help programs: a randomized controlled trial. *Addiction* 2013.
2. Asayut N, Olson PS, Kanjanasilp J, Thanarat P, Senkraikul B, Sittisarn C, Suksawat S. A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): A randomized controlled trial. *PLoS One* 2022.
3. Elfeddali I, Bolman C, Candel MJ, Wiers RW, De Vries H. Preventing smoking relapse via web-based computer-tailored feedback: a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research* 2012.
4. Smit ES, De Vries H, Hoving C. Results of the PAS study: a randomized controlled trial evaluating the effectiveness of a web-based multiple tailored smoking cessation program combined with tailored counseling by practice nurses. *Health Communication*; 2016.
5. Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone counselling and internet- and textmessage-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction*; 2016.
6. Haug S, Meyer C, John U. Efficacy of an internet program for smoking cessation during and an inpatient rehabilitation treatment: a quasi-randomized controlled trial. *Addictive Behaviors*. England; 2011.
7. Harrington KF, Kim YI, Chen M, Ramachandran R, Pisu M, Sadasivam RS, et al. Web-based intervention for transitioning smokers from inpatient to outpatient care: an RCT. *American Journal of Preventive Medicine*; 2016.
8. Emmons KM, Puleo E, Sprunck-Harrild K, Ford J, Ostroff M, Hodgson D, et al. Partnership for health-2, a web-based versus print smoking cessation intervention for childhood and young adult cancer survivors: randomized comparative effectiveness study. *Journal of Medical Internet Research*; 2013.
9. Yang DX, Gu CJ, Ni L, Li N, Li QY, Zhou JP. Assessment of efficacy of medication combined with WeChat platform for quitting smoking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*; 2016.
10. McDonnell DD, Kazinets G, Lee HJ, Moskowitz JM. An internet-based smoking cessation program for Korean Americans: results from a randomized controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research*; 2011.
11. Humfleet GL, Hall SM, Delucchi KL, Dille JW. A randomized clinical trial of smoking cessation treatments provided in HIV clinical care settings. *Nicotine & Tobacco Research*; 2013.
12. Woodruff SI, Conway TL, Edwards CC, Elliott SP, Crittenden J. Evaluation of an Internet virtual world chat room for adolescent smoking cessation. *Addictive Behaviors*; 2007.
13. An LC, Klatt C, Perry CL, Lein EB, Hennrikus DJ, Pallonen UE, et al. The RealU online cessation intervention for college smokers: a randomized controlled trial. *Preventive Medicine*; 2008.

Evidence to Decision Framework (intervento digitale via internet personalizzato e/o interattivo vs intervento via internet non personalizzato né interattivo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale via internet personalizzato e/o interattivo rispetto a un intervento via internet non personalizzato né interattivo?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	Intervento digitale via internet personalizzato e/o interattivo
CONFRONTO:	Intervento digitale via internet non personalizzato né interattivo
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo al più lungo follow-up Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli	Confronto: Intervento via internet personalizzato/interattivo vs non personalizzato, non interattivo (attivo e passivo). [Taylor et al. 2017 e successivi aggiornamenti]	La revisione sistematica Taylor et al.,


- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non lo so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con Internet personalizzato/interattivo	Rischio con Internet personalizzato/interattivo			
1. Numero di persone astinenti al più lungo follow up_programmi internet	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.98 a 1.20)	15450 (10 RCT) ^{1,10,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
	100 per 1.000	108 per 1.000 (98 a 120)			
1a. Numero di persone astinenti a 6 mesi_programmi internet	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.95 a 1.23)	7652 (7 RCT) ^{1,10,2,3,4,5,7}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
	100 per 1.000	108 per 1.000 (95 a 123)			
1b. Numero di persone astinenti a +12 mesi_programmi internet	Popolazione in studio		RR 1.11 (0.94 a 1.30)	7463 (3 RCT) ^{10,6,8}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b
	114 per 1.000	126 per 1.000 (107 a 148)			
Sottogruppo- Numero di persone astinenti al più lungo follow up_programmi internet_popolazione generale	Popolazione in studio		RR 1.09 (0.98 a 1.21)	15288 (9 RCT) ^{1,10,11,3,4,5,6,7,9}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
	100 per 1.000	109 per 1.000 (98 a 121)			
Sottogruppo- Numero di persone astinenti al più lungo follow up_programmi internet_pz con schizofrenia	Popolazione in studio		RR 0.15 (0.02 a 1.26)	162 (1 RCT) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{d,e}
	77 per 1.000	12 per 1.000 (2 a 97)			
2. Numero di persone astinenti al più lungo follow up_messaggi	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.98 a 1.31)	5469 (4 RCT) ^{12,13,14,15}	⊕⊕⊕○ Moderata ^f
	112 per 1.000	128 per 1.000 (110 a 147)			
2a. Numero di persone astinenti a 6 mesi_messaggi	Popolazione in studio		RR 1.17 (0.97 a 1.41)	4040 (3 RCT) ^{12,13,15}	⊕⊕○○ Bassa ^{g,h}
	90 per 1.000	106 per 1.000 (88 a 128)			

2017 include 5 studi RCT che valutano l'efficacia di interventi digitali somministrati via internet, estremamente eterogenei tra di loro. Gli interventi includono programmi disponibili online, personalizzati, combinati con materiale multimedia, link ad altre pagine, corsi interattivi e altro materiale di supporto.

Uno studio successivo alla revisione di Taylor 2017 (Graham et al. Improving Adherence to Smoking Cessation Treatment: smoking Outcomes in a Web-based Randomized Trial. Annals of Behavioral Med 2018;52(4): 331-341) valuta l'efficacia di un intervento online combinato con l'accesso a social network rispetto al solo intervento online.

La metanalisi tra gli studi non evidenzia una differenza tra i gruppi a confronto nell'esito astinenza a 6

2b. Numero di persone astinenti a 12 mesi_messaggi	Popolazione in studio	RR 1.09 (0.86 a 1.37)	1429 (1 RCT) ¹⁴	 Molto bassa ^{ij}	mesi e a più di 6 mesi.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Brown J, Michie S, Geraghty AW, Yardley L, Gardner B, Shahab L, et al. Internet-based intervention for smoking cessation (StopAdvisor) in people with low and high socioeconomic status: a randomised controlled trial. <i>Lancet Respiratory Medicine</i> ; 2014. 2. Brunette MF, Ferron JC et al. Brief, Web-Based Interventions to Motivate Smokers With Schizophrenia: randomized Trial. <i>JMIR Mental Health</i>; 2020. 3. Graham AL, Cobb NK, Papandonatos GD, Moreno JL, Kang H, Tinkelman DG, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation. <i>Arch Intern Med</i>; 2011. cessation. [Erratum appears in <i>Archives of Internal Medicine</i> 2011 Mar 14;171(5):395]. 4. Mavrot C, Stucki I, Sager F, Etter J. Efficacy of an internet-based, individually tailored smoking cessation program: a randomized-controlled trial. <i>J Telemed Telecare</i>; 2017. 5. McClure JB, Peterson D, Derry H, Riggs KR, Saint-Johnson BS, Nair V, et al. Exploring the "active ingredients" of an online smoking intervention: a randomized factorial trial. <i>Nicotine & Tobacco Research</i> ; 2014. 6. Rabius V, Pike KJ, Wiatrek D, McAlister AL. Comparing internet assistance for smoking cessation: 13-month follow-up of a six arm randomized controlled trial. <i>Journal of Medical Internet Research</i> ; 2008. 7. Simmons VN, Heckman BW, Fink AC, Small BJ, Brandon TH. Efficacy of an experiential, dissonance-based smoking intervention for college students delivered via the internet. <i>Journal of Consulting and Clinical Psychology</i> ; 2013. 8. Wangberg SC, Nilsen O, Antypas K, Gram IT. Effect of tailoring in an internet-based intervention for smoking cessation: randomized controlled trial. <i>Journal of Medical Internet Research</i> ; 2011. 9. Ramo DE, Thrul J, Delucchi KL, Hall S, Ling PM, Belohlavek A, Prochaska JJ. A randomized controlled evaluation of the tobacco status project, a Facebook intervention for young adults. <i>Addiction</i>; 2018. 10. Mujcic A, Blankers M, Boon B, Verdonck-de Leeuw IM, Smit F, van Laar M, Engels R. Effectiveness, Cost-effectiveness, and Cost-Utility of a Digital Smoking Cessation Intervention for Cancer Survivors: Health Economic Evaluation and Outcomes of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. <i>J Med Internet Res</i>; 2022. 11. Wangberg SC, Nilsen O, Antypas K, Gram IT. Effect of tailoring in an internet-based intervention for smoking cessation: randomized controlled trial. <i>J Med Internet Res</i>; 2011. 12. Mason D, Gilbert H, Sutton S. Effectiveness of web-based tailored smoking cessation advice reports (iQUIT): A randomized trial. <i>Addiction</i>; 2012. 13. Stanczyk NE, Crutzen R, Bolman C, Muris J, De Vries H. Comparison of text and video computer-tailored interventions for smoking cessation: randomized controlled trial. <i>Journal of Medical Internet Research</i> ; 2014. 14. Stanczyk NE, de Vries H et al. Effectiveness of video- versus text-based computer-tailored smoking cessation interventions among smokers after one year. <i>Preventive medicine</i> 2016. 15. Te Poel F, Bolman C, Reubsact A, De Vries H. Efficacy of single computer-tailored e-mail for smoking cessation: results after 6 months. <i>Health Education Research</i> 2009. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassato di un livello poiché in 4 studi vi è un rischio poco chiaro e/o alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up 					

	<ul style="list-style-type: none"> b. Abbassato di un livello poiché 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up c. Abbassato di un livello poiché in 3 studi vi è un rischio poco chiaro e/o alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up d. Abbassato di un livello perché lo studio non riporta il metodo per il mascheramento della lista di randomizzazione e. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza f. Abbassato di un livello poiché in uno studio vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up g. Abbassato di un livello poiché 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up h. $I^2=58%$ eterogeneità i. Abbassato di due livelli per rischio non chiaro di distorsione per i metodi di randomizzazione e alto rischio per dati incompleti al follow up j. Abbassato di un livello per basso numero di eventi 	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	La revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi che hanno valutato l'incidenza di effetti avversi del trattamento	Il panel ritiene che eventi avversi siano verosimilmente assenti per questo tipo di interventi

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza ai diversi follow-up è risultata essere moderata per gli interventi personalizzati basati su programmi via web nella popolazione generale. Nel sottogruppo di popolazione affetta da schizofrenia la qualità delle prove, al più lungo follow up, è risultata essere molto bassa.</p> <p>Per gli interventi personalizzati basati su messaggi, la qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza è risultata essere moderata al più lungo follow up e bassa/molto bassa a 6 e 12 mesi.</p> <p>Nonostante l'ampio numero di studi disponibili, la qualità è stata abbassata principalmente per limiti metodologici negli studi, mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e dei confronti e in alcuni casi per i rischi di imprecisione delle stime.</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente incertezza importante ○ variabilità ● Probabilmente non importante ○ incertezza ○ variabilità ○ Nessuna incertezza importante ○ variabilità 	<p>Non sono stati identificati studi sull'importanza degli esiti principali</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce il trattamento ○ Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 		

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	si veda report di valutazione economica	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	si veda report di valutazione economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il 	si veda report di valutazione economica	

trattament o ● Probabil mente favorisce il trattament o o Favorisc e il trattament o o Varia o Non so		
---	--	--

Equità
 Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazio ni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di tre studi con diverso disegno di studio.</p> <p>Heffner et al.,2021 ha riportato i risultati di uno studio pilota, a braccio singolo, condotto negli Stati Uniti per valutare l'accettabilità e l'efficacia di un programma via web denominato "The Empowered, Queer, Quitting, and Living (EQQUAL)" basato sull'approccio "acceptance and commitment therapy" (ACT), sviluppato per giovani adulti che vogliono smettere di fumare e adattato per minoranze linguistiche, culturali e di genere. Il programma utilizza, tra i vari elementi, un avatar, disegnato per rendere il programma più attraente ed efficace e comprende 6 sessioni da completare secondo l'ordine presentato, con una durata che va da 10 a 30 minuti. Tutti i 22 partecipanti allo studio appartengono a diverse identità sessuali e il 27% si è dichiarato appartenente a minoranze etniche. Tra i partecipanti che hanno avuto almeno un accesso al programma (n=18), il numero medio di login è stato 5.5 (DS 3.6) e il numero medio di sessioni completate è stato 3.1 (DS 2.6). Il 39% dei partecipanti (7/18) ha completato tutte le 6 sessioni. Tra i 15 partecipanti che hanno risposto ad aspetti relativi alla soddisfazione, il 93% (14/15) ha considerato EQQUAL come utile, il 93% (14/15) si è dichiarato soddisfatto con il programma e l'87% (13/15) ha riportato che avrebbe raccomandato il programma ad un amico.</p> <p>Considerando la valutazione sulle singole componenti del programma, sono stati considerati utili sia i messaggi di testo (71% dei partecipanti) che i documenti disponibili in PDF (sui benefici della cessazione e sul mondo LGBTQ) (93%). Tutti i rispondenti hanno trovato il programma facile nella navigazione e le informazioni contenute sono state recepite in modo chiaro.</p> <p>Due studi, Vogel et al.,2019a e Vogel et al.,2019b, hanno riportato i risultati di analisi secondarie di uno studio RCT con l'obiettivo di valutare l'efficacia di un intervento digitale per la cessazione da fumo personalizzato per una popolazione di giovani adulti appartenenti a minoranze sessuali e di genere. Lo studio ha coinvolto 500 giovani classificati come Sexual and gender minority (SNG) o non-SGM assegnati ad un intervento sperimentale, il "Put It Out Project (POP)", somministrato interamente tramite Facebook, oppure indirizzati ad a un sito istituzionale, smokefree.gov. All'inizio dello studio e a diversi follow up previsti a 3, 6 e 12 mesi, i partecipanti hanno completato un'indagine online, sull'accettabilità dell'intervento, sull'"engagement" e sull'usabilità dell'intervento. Per quanto riguarda l'accettabilità, un sottogruppo di partecipanti (n=24) ha riportato, nel complesso, un giudizio positivo sull'intervento e sui contenuti dei post di Facebook. La tabella che segue riporta una sintesi della percezione dei giudizi espressi. Al follow up a 12 mesi gli SGM e non-SGM non</p>	

differiscono tra di loro né per quanto riguarda gli esiti di efficacia (astinenza da fumo) né nella usabilità dell'intervento

Table 2
Engagement in and perceptions of the intervention at follow-up (N = 24).

	% agree or strongly agree
The posts were easy to understand.	87.5
I believe the posts gave sound advice.	87.5
The posts have helped me to be healthier.	75.0
I have used the information.	79.2
I would recommend this program to others.	83.3
I have referred to the links in the posts.	54.2
The posts gave me something new to think about.	83.3
I have thought about what I read in the posts.	91.7

Engagement	%/M (SD)
Comments per person	51.74 (39.61)
Posts viewed	
None	0
Some	0
About half	16.7
Most	16.7
All	66.7

Bibliografia

-Heffner JL, Watson NL, Serfozo E, Kelly MM, Reilly ED, Kim D, Baker K, Scout NFN, Karekla M. An Avatar-Led Digital Smoking Cessation Program for Sexual and Gender Minority Young Adults: Intervention Development and Results of a Single-Arm Pilot Trial. *JMIR Form Res.* 2021 Jul 30;5(7):e30241. doi: 10.2196/30241.

-Vogel EA, Thrul J, Humfleet GL, Delucchi KL, Ramo DE. Smoking cessation intervention trial outcomes for sexual and gender minority young adults. *Health Psychol.* 2019 Jan;38(1):12-20. doi: 10.1037/hea0000698.

-Vogel EA, Belohlavek A, Prochaska JJ, Ramo DE. Development and acceptability testing of a Facebook smoking cessation intervention for sexual and gender minority young adults. *Internet Interv.* 2019 Jan 28;15:87-92. doi: 10.1016/j.invent.2019.01.002.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di due RS e uno studio RCT.</p> <p>Dropout</p> <p>Shah et al.,2020, revisione sistematica il cui obiettivo era quello di valutare se un intervento digitale via internet "personalizzato" rispetto ad un intervento "non personalizzato", sia attivo che passivo, riduca il numero di dropout a 1, 3, 6 e 12 mesi di follow up. La revisione ha incluso 13 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti, e un campione di 12661 persone. Gli studi hanno riportato un numero di dropout dal 5% al 67% per gli interventi "personalizzati" e dal 3% al 64% per gli interventi "non personalizzati". Nessuna differenza tra i gruppi a confronto ai diversi follow up. Nella tabella che segue vengono riportati i rischi di dropout tra i diversi gruppi a confronto e per i diversi follow-up. (Fonte: Shah et al. 2020).</p>	

Intervento	N° studi (n° partecipanti)	RR (IC95%)
1 mese follow up		
-attivo	1 (2072)	0.97 (0.91-1.04)
-passivo	3 (1663)	1.20 (1.00-1.44)
totale	4 (3735)	1.02 (0.95-1.09); I ² =78%
3 mesi follow up		
-attivo	3 (4562)	1.06 (1.00-1.13)
-passivo	3 (3410)	0.91 (0.85-0.97)
totale	6 (7972)	0.99 (0.95-1.04); I ² =73%
6 mesi follow up		
-attivo	2 (2490)	1.09 (1.00-1.19)
-passivo	8 (6455)	0.96 (0.90-1.02)
totale	10 (8945)	1.00 (0.95-1.05); I ² =36%
12 mesi follow up		
-attivo	2 (3402)	1.02 (0.91-1.13)
-passivo	4 (3850)	0.95 (0.85-1.00)
totale	6 (7252)	0.97 (0.92-1.02); I ² =28%

Soddisfazione del trattamento

Taylor et al.,2017, revisione sistematica che ha valutato l'efficacia di interventi via internet rispetto ad altri trattamenti di confronto "attivi" e "non attivi", ha riportato, come esito secondario, i risultati della soddisfazione al trattamento da parte di fumatori arruolati in 21 RCT, misurata tramite questionari. Nella maggioranza degli studi è stata riportata una maggiore soddisfazione in caso di utilizzo di interventi digitali, interattivi e personalizzati rispetto al gruppo assegnato a interventi di confronto. In cinque studi i partecipanti riportano di aver raccomandato l'intervento digitale a familiari e amici interessati a smettere di fumare.

Herbec et al.,2014, uno studio qualitativo condotto su 13 donne in gravidanza coinvolte in uno studio RCT sull'efficacia di un intervento via internet personalizzato per la cessazione da fumo (MumsQuit). rispetto ad un trattamento standard. Lo studio si è basato su interviste che richiedevano il punto di vista delle donne sia verso il programma online e, in generale, verso gli interventi online per smettere di fumare, sia eventuali suggerimenti su come migliorare e personalizzare ulteriormente il programma. Le partecipanti hanno espresso le seguenti preferenze:

- L'intervento risultava essere una buona alternativa a supporti tradizionali come le terapie farmacologiche, incontri face to face o via telefono, soprattutto per quanto riguardava aspetti come privacy, convenienza nell'utilizzo, flessibilità e disponibilità. Altre ragioni per preferire il programma erano preferenze personali, difficoltà verso le terapie di gruppo o incontri face to face
- l'inserimento di nuovi elementi nel programma o modalità diverse dei contenuti, potrebbe rendere l'accesso più stimolante
- semplicità nell'accesso e utilizzo di procedure "user-friendly". Le partecipanti preferirebbero una versione app su dispositivi mobili, di facile accesso

Brunette et al.,2020, studio condotto negli Stati Uniti coinvolgendo fumatori con schizofrenia, ha valutato l'efficacia di un programma via web, interattivo Let's Talk About Smoking rispetto ad un altro programma via web che fornisce solo informazioni sui fattori di rischio del tumore e patologie fumo-correlate, sui trattamenti per smettere di fumare e counseling. I partecipanti assegnati al Let's Talk About Smoking sono stati maggiormente soddisfatti rispetto a quelli assegnati al gruppo di controllo (8.9 [SD 1.3] vs 8.3 [SD 2.1]; P=.045). La maggioranza dei partecipanti ha riportato di essere soddisfatto o molto soddisfatti con l'intervento (95.38% di Let's Talk About Smoking vs 83.1% del gruppo di controllo).

Bibliografia

<p>-Brunette MF, Ferron JC, McGurk SR, Williams JM, Harrington A, Devitt T, Xie H. Brief, Web-Based Interventions to Motivate Smokers With Schizophrenia: Randomized Trial. JMIR Ment Health 2020;7(2):e16524. doi: 10.2196/16524.</p> <p>-Herbec A, Beard E, Brown J, Gardner B, Tombor I, West R. The needs and preferences of pregnant smokers regarding tailored Internet-based smoking cessation interventions: a qualitative interview study. BMC Public Health. 2014 Oct 14;14:1070. doi: 10.1186/1471-2458-14-1070.</p> <p>-Shah A, Chaiton M, Baliunas D, Schwartz R. Tailored Web-Based Smoking Interventions and Reduced Attrition: Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Internet Res. 2020 Oct 19;22(10):e16255. doi: 10.2196/16255.</p> <p>-Taylor GMJ, Dalili MN, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub5</p>		
<p>Fattibilità</p> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so 	Non sono stati identificati studi sulla fattibilità di questi interventi	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non lo so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
ValORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so

	Giudizi						
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazioni

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi rispetto ad un intervento via internet non personalizzato né interattivo [raccomandazione condizionale basata su una qualità delle prove moderata]

Giustificazione

Anche se la qualità delle prove è bassa, e gli studi identificati a favore del trattamento basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi, anche se di buona qualità metodologica, sono pochi, nessuno studio identificato ha riportato effetti avversi dell'intervento e presumibilmente l'intervento risulta essere accettabile e fattibile da parte delle persone che vogliono smettere di fumare. L'intervento digitale basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi può raggiungere tutte le fasce di età.

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS-800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. 800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare programmi via internet personalizzati da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

Monitoraggio e valutazione

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su programmi via internet gratuito per i fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al programma e numero di interazioni da parte dell'utente.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

Priorità per la ricerca

Gli studi disponibili che hanno valutato la costo efficacia degli interventi digitali rispetto a un supporto minimo sono molto scarsi, soprattutto nel contesto italiano. Sono necessari ulteriori studi, condotti in Italia, per una valutazione della sostenibilità in termini di costo efficacia di diversi interventi digitali confrontati tra loro.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale via internet, personalizzato e/o interattivo, rispetto a un intervento via Internet né personalizzato né interattivo?

Autori: Vecchi S, Cruciani F.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Internet personalizzato o/interattivo	Internet non personalizzato o/interattivo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

1. Numero di persone astinenti al più lungo follow up_programmi internet

10 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	1092/9913 (11.0%)	553/5537 (10.0%)	RR 1.08 (0.98 a 1.20)	8 più per 1.00 (da 2 meno a 20 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	Critico
------------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	------------------	------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	---------

1a. Numero di persone astinenti a 6 mesi_programmi internet

7 ^{1,2,3,4,5,7,10}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	415/3830 (10.8%)	381/3822 (10.0%)	RR 1.08 (0.95 a 1.23)	8 più per 1.00 (da 5 meno a 23 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	Critico
-----------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	---------

1b. Numero di persone astinenti a +12 mesi_programmi internet

3 ^{6,8,10}	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	689/5915 (11.6%)	176/1548 (11.4%)	RR 1.11 (0.94 a 1.30)	13 più per 1.00 (da 7 meno a 34 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	Critico
---------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	--------------------------------------	-----------------------	---------

Sottogruppo_Numero di persone astinenti al più lungo follow up_programmi internet_popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Internet personalizzato/interattivo	Internet non personalizzato/interattivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
9 ^{1,3,4,5,6,7,9,10,11}	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	1091/9829 (11.1%)	547/5459 (10.0%)	RR 1.09 (0.98 a 1.21)	9 più per 1.000 (da 2 meno a 21 più)	⊕⊕⊕ ⊕⊖ Mod erata	Critic o


Sottogruppo- Numero di persone astinenti al più lungo follow up_programmi internet_pz con schizofrenia

1 ²	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	molto serio ^e	nessuno	1/84 (1.2%)	6/78 (7.7%)	RR 0.15 (0.02 a 1.26)	65 meno per 1.000 (da 75 meno a 20 più)	⊕⊖ ⊖⊖ Molto bassa	Critic o
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-------------	-------------	------------------------------	---	-------------------------	----------


2. Numero di persone astinenti al più lungo follow u_messaggi

4 ^{12,13,14,15}	studi randomizzati	serio ^f	non importante	non importante	non importante	nessuno	397/3056 (13.0%)	270/2413 (11.2%)	RR 1.14 (0.98 a 1.31)	16 più per 1.000 (da 2 meno a 35 più)	⊕⊕ ⊕⊖ Mod erata	Critic o
--------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---------------------------------------	-----------------------	----------

2a. Numero di persone astinenti a 6 mesi_messaggi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Internet personalizzato/interattivo	Internet non personalizzato/interattivo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 ^{12,13,15}	studi randomizzati	serio ^g	serio ^h	non importante	non importante	nessuno	272/2348 (11.6%)	153/1692 (9.0%)	RR 1.17 (0.97 a 1.41)	15 più per 1.000 (da 3 meno a 37 più)	 Bassa	Critico

2b. Numero di persone astinenti a 12 mesi_messaggi

1 ¹⁴	studi randomizzati	molto serio ⁱ	non importante	non importante	serio ⁱ	nessuno	125/708 (17.7%)	117/721 (16.2%)	RR 1.09 (0.86 a 1.37)	15 più per 1.000 (da 23 meno a 60 più)	 Molto bassa	Critico
-----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	---	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello poiché in 4 studi vi è un rischio poco chiaro e/o alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up
- Abbassato di un livello poiché 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up
- Abbassato di un livello poiché in 3 studi vi è un rischio poco chiaro e/o alto rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up
- Abbassato di un livello perché lo studio non riporta il metodo per il mascheramento della lista di randomizzazione
- Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza
- Abbassato di un livello poiché in uno studio vi è un rischio poco chiaro rispetto ai metodi di randomizzazione e di allocazione mascherata della lista di randomizzazione; 3 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up
- Abbassato di un livello poiché 2 studi sono ad alto rischio di distorsione per dati incompleti al follow up
- I²=58% eterogeneità
- Abbassato di due livelli per rischio non chiaro di distorsione per i metodi di randomizzazione e alto rischio per dati incompleti al follow up
- Abbassato di un livello per basso numero di eventi

Bibliografia

1. Brown J, Michie S, Geraghty AW, Yardley L, Gardner B, Shahab L, et al. Internet-based intervention for smoking cessation (StopAdvisor) in people with low and high socioeconomic status: a randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2014.
2. Brunette MF, Ferron, JC et al. Brief, Web-Based Interventions to Motivate Smokers With Schizophrenia: randomized Trial. *JMIR Mental Health*; 2020.
3. Graham AL, Cobb NK, Papandonatos GD, Moreno JL, Kang H, Tinkelman DG, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation. *Arch Intern Med*; 2011.
4. Mavrot C, Stucki I, Sager F, Etter J. Efficacy of an internet-based, individually tailored smoking cessation program: a randomized-controlled trial. *J Telemed Telecare*; 2017.
5. McClure JB, Peterson D, Derry H, Riggs KR, Saint-Johnson BS, Nair V, et al. Exploring the "active ingredients" of an online smoking intervention: a randomized factorial trial. *Nicotine & Tobacco Research* ; 2014.
6. Rabius V, Pike KJ, Wiatrek D, McAlister AL. Comparing internet assistance for smoking cessation: 13-month follow-up of a six arm randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research* 2008.
7. Simmons VN, Heckman BW, Fink AC, Small BJ, Brandon TH. Efficacy of an experiential, dissonance-based smoking intervention for college students delivered via the internet. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* ; 2013.
8. Wangberg SC, Nilsen O, Antypas K, Gram IT. Effect of tailoring in an internet-based intervention for smoking cessation: randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research* ; 2011.
9. Ramo DE, Thrul J, Delucchi KL, Hall S, Ling PM, Belohlavek A, Prochaska JJ. A randomized controlled evaluation of the tobacco status project, a Facebook intervention for young adults. *Addiction*; 2018.
10. Mujcic A, Blankers M, Boon B, Verdonck-de Leeuw IM, Smit F, van Laar M, Engels R. Effectiveness, Cost-effectiveness, and Cost-Utility of a Digital Smoking Cessation Intervention for Cancer Survivors: Health Economic Evaluation and Outcomes of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*; 2022.
11. Wangberg SC, Nilsen O, Antypas K, Gram IT. Effect of tailoring in an internet-based intervention for smoking cessation: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*; 2011.
12. Mason D, Gilbert H, Sutton S. Effectiveness of web-based tailored smoking cessation advice reports (iQUIT): A randomized trial. *Addiction*; 2012.
13. Stanczyk NE, Crutzen R, Bolman C, Muris J, De Vries H. Comparison of text and video computer-tailored interventions for smoking cessation: randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research* ; 2014.
14. Stanczyk NE, de Vries H et al. Effectiveness of video- versus text-based computer-tailored smoking cessation interventions among smokers after one year. *Preventive medicine* ; 2016.
15. Te Poel F, Bolman C, Reubsæet A, De Vries H. Efficacy of single computer-tailored e-mail for smoking cessation: results after 6 months. *Health Education Research* ; 2009.

Evidence to Decision Framework (intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) vs intervento di supporto minimo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) rispetto a un intervento di supporto minimo?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	Intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili
CONFRONTO:	Interventi di supporto minimo (nessun supporto, SMS generici, suggerimenti da parte dei medici)
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo al più lungo follow-up Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non lo so

Confronto: Messaggi di testo da dispositivi mobili rispetto a supporto minimo [nessun supporto, SMS generici, suggerimenti da parte dei medici] [Whittaker et al. 2019 e successivi aggiornamenti]

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con supporto minimo	Rischio con messaggi di testo			
Numero di persone astinenti al più lungo follow-up	Popolazione in studio		RR 1.56 (1.17 a 2.07)	15636 (14 RCT) ^{1,10,11,12,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
	99 per 1.000	154 per 1.000 (116 a 205)			
Numero di persone astinenti a +6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.44 (1.33 a 1.57)	15408 (13 RCT) ^{10,11,12,13,14,15,2,3,4,5,7,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
	99 per 1.000	143 per 1.000 (132 a 156)			
Numero di persone astinenti a +12 mesi	Popolazione in studio		RR 2.44 (1.18 a 5.08)	228 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^c
	79 per 1.000	193 per 1.000 (93 a 401)			
Numero di persone astinenti a 6 mesi_cig	Popolazione in studio		RR 1.13 (1.01 a 1.26)	2588 (1 RCT) ⁵	⊕⊕⊕○ Moderata ^d

1. Yu S, Duan Z, Redmon PB, Eriksen MP, Koplan JP, Huang C. MHealth intervention is effective in creating smoke-free homes for newborns: a randomized controlled trial study in China. Scientific Reports; 2017.
2. Whittaker R, Dorey E, Bramley D, Bullen C, Denny S, Elley C, et al. A theory-based video messaging mobile phone intervention for smoking cessation: randomised controlled trial. Journal of Medical Internet Research; 2011.
3. Rodgers A, Corbett T, Bramley D, Riddell T, Wills M, Lin RB, et al. Do u smoke aTer txt? Results of a randomised trial of smoking cessation using mobile phone text messaging. Tobacco Control; 2005.
4. Liao Y, Wu Q, Kelly B, Zhang F, Tang YY, Want Q, et al. Effectiveness of a text-messaging-based smoking cessation intervention ("Happy

Quit” for smoking cessation in China: a randomized controlled trial. PLOS Medicine; 2018.

5. Graham AL, Amato MS, et al. Effectiveness of a Vaping Cessation Text Message Program Among Young Adult e-Cigarette Users: a Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine; 2021.
6. al, Zhou, W, et. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (Txt2stop): a single-blind, randomised trial. Lancet; 2011.
7. Free C, Whittaker R, Knight R, Abramsky T, Rodgers A, Roberts IG. Txt2stop: a pilot randomised controlled trial of mobile phone-based smoking cessation support. Tobacco Control; 2009.
8. Ferguson SG, Walters JA. The effect of mobile phone text messages on short and long term quitting in motivated smokers: a randomised controlled trial. Society for Research on Nicotine and Tobacco 21st Annual Meeting; 2015 Feb 25-28; Philadelphia. 2015. [; 2015.
9. Cobos-Campos R, de Larrinoa A, Morinigo A, Parraza N, Barandiaran F. Effectiveness of text messaging as an adjuvant to health advice in smoking cessation programs in primary care. A randomized clinical trial. Nicotine & Tobacco Research; 2017.
10. Chan SS, Wong DC, Cheung YT, Leung DY, Lau L, Lai V, et al. A block randomized controlled trial of a brief smoking cessation counselling and advice through short message service on participants who joined the Quit to Win Contest in Hong Kong. Health Education Research; 2015.
11. Abrams L, Johnson P, Leavitt L, Cleary S, Bushar J, Brandon T, et al. A randomized trial of text messaging for smoking cessation in pregnant women. American Journal of Preventive Medicine; 2017.
12. Abrams LC, Boal AL, Simmens SJ, Mendel JA, Windsor RA. A randomized trial of Text2Quit: a text messaging program for smoking cessation. American Journal of Preventive Medicine; 2014.
13. Balmford J, Borland R, Benda P. Population-level eMects of automated smoking cessation help programs: a randomized controlled trial. Addiction; 2013.
14. Free C, Knight R, Robertson S, Whittaker R, Edwards P, Zhou W, et al. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (Txt2stop): a single-blind, randomised trial. Lancet; 2011.
15. Haug S, Meyer C, John U. Efficacy of an internet program for smoking cessation during and an inpatient rehabilitation treatment: a quasi-randomized controlled trial.. Addictive Behaviors. England; 2011.

a. $I^2=86\%$

- b. Abbassato di un livello per rischio di distorsione non chiaro i 4 studi rispetto ai metodi per la randomizzazione (1 studio) e per il mascheramento della lista di randomizzazione; alto rischio di distorsione per la mancanza di cecità da parte di chi valuta l'esito in uno studio; rischio non chiaro/alto rischio di distorsione per dati incompleti in due studi
- c. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi
- d. Abbassato di un livello per rischio non chiaro nel metodo di mascheramento della lista di randomizzazione e alto rischio per la mancanza di cecità da parte di chi valuta gli esiti

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	La revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi che hanno valutato l'incidenza di effetti avversi del trattamento	Il panel ritiene che eventi avversi siano verosimilmente assenti per questo tipo di interventi
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Per la popolazione generale la qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza è bassa ai vari follow-up</p> <p>Per la popolazione di consumatori di e-cig la qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza al follow up di 6 mesi è moderata.</p> <p>Nonostante l'ampio numero di studi disponibili, la qualità è stata abbassata principalmente per limiti metodologici negli studi, mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e dei confronti e in alcuni casi per i rischi di imprecisione delle stime</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente e incertezza importante ○ variabilità ● Probabilmente e non importante ○ incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante ○ variabilità 	Non sono stati identificati studi sull'importanza degli esiti principali	

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	si veda report di valutazione economica	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>si veda report di valutazione economica</p>	
---	--	--

Costo efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente e favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente e favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>si veda report di valutazione economica</p>	

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente e riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente e nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia 	<p>La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato studi pertinenti.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● Non so 		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato due studi.</p> <p>Graham et al.,2021, studio RCT condotto negli Stati Uniti, su una popolazione di fumatori di e-cig. Il campione arruolato è stato assegnato ad un programma "This is Quitting (TIQ)" basato su messaggi di testo, interattivi, adattati per un target giovanile, rispetto ad un gruppo di controllo basato su messaggi per incentivare l'astinenza da e-cig. Ad 1 mese di follow-up i partecipanti hanno risposto ad un questionario di 7 domande giudicano la loro esperienza su una scala a 4 punti (1=completamente d'accordo; 2=quasi d'accordo; 3=qualche disaccordo; 4=completo disaccordo). Rispetto al gruppo di controllo i partecipanti assegnati al TIQ hanno riportato un maggiore livello di soddisfazione. L'effetto maggiore è stato osservato per la domanda: "Sono state proposte delle strategie per me nuove per smettere di fumare" (SMD=0,668). Tre domande hanno riportato un effetto da piccolo a moderato.</p> <p>Tagai et al.,2021, ha reclutato donne fumatrici in gravidanza, con basso reddito, da 15 centri per l'assistenza alla maternità situati a Filadelfia. Lo studio vuole valutare l'accettabilità e fattibilità di un intervento per smettere di fumare basato sull'invio di messaggi di testo personalizzati (TxT2Commit). Il programma TxT2Commit si basa su un modello socio-cognitivo di modificazione del comportamento (Cognitive-Social Health Information-Processing - C-SHIP) indirizzato a migliorare cinque fattori importanti per evitare le ricadute: migliorare la conoscenza sugli effetti nocivi del fumo, migliorare l'auto-efficacia, diminuire lo stress, aumentare la consapevolezza sui benefici di smettere di fumare e promuovere strategie di "auto-regolazione". Lo studio ha utilizzato sia i risultati di tre indagini, condotte durante il periodo in studio, sia interviste strutturate. Su un campione di 103 donne, il 40.6% ha portato a termine le 3 indagini. Sono donne prevalentemente single o separate (86.0%), con un'età media di 28,72 (SD=12.25) anni. Ad 1 mese di follow up le partecipanti hanno espresso un'alta soddisfazione e un buon grado di usabilità per TXT2Connect. Non sono state osservate differenze nel livello di soddisfazione tra donne che hanno avuto ricadute e quelle che non hanno avuto ricadute. Un'analisi qualitativa delle interviste ha evidenziato che, a 3 mesi post partum, le "non-relapser" riportano un numero di "tentazioni" minori verso il fumo, soprattutto quelle che possiedono una rete sociale e familiare, rispetto alle "relapsed" ($p < .01$). Le donne "relapser" riportano un maggior numero di eventi "stressanti" rispetto alle non-relapser (66.7% e 35.7%, rispettivamente), soprattutto eventi di depressione post partum e preoccupazione per malattia del nascituro (51.9% relapser, 14.3% non-relapser).</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Graham AL, Amato MS, Cha S, Jacobs MA, Bottcher MM, Papandonatos GD. Effectiveness of a Vaping Cessation Text Message Program Among Young Adult e-Cigarette Users: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2021 Jul 1;181(7):923-930. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.1793.</p> <p>-Tagai EK, Miller SM, Belfiglio A, Xu J, Wen KY, Hernandez E. Persistent Barriers to Smoking Cessation Among Urban, Underserved Women: A Feasibility Study of Tailored Barriers Text Messages. Matern Child Health J. 2020 Oct;24(10):1308-1317. doi: 10.1007/s10995-020-02963-x.</p>	
Fattibilità		

È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato un solo studio.</p> <p>King et al.,2022, uno studio pilota condotto su donne fumatrici in gravidanza per valutare l'accettabilità e fattibilità di un intervento, chiamato "SKIP-IT", basato su narrazioni e immagini inviate tramite messaggi personalizzati sul cellulare, rispetto ad un trattamento standard per la cessazione da fumo. SKIP-IT ha l'obiettivo di alterare la percezione del rischio da parte dei partecipanti, le norme sociali, gli esiti clinici, e l'auto-efficacia. Su un campione di 312 donne contattate, solo il 9% (n=28) ha partecipato allo studio. La ritenzione al trattamento è stata pari all'87% nel gruppo assegnato a SKIP-IT e 77% nel gruppo di controllo. La fattibilità del trattamento, misurata attraverso una serie di interviste di gruppo della durata di 5 minuti, è risultata buona. Le donne hanno, in maggioranza, espresso un giudizio positivo sui contenuti dei messaggi ricevuti e sulla loro utilità.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-King E, Cheyne H, Abhyankar P, Elders A, Grindle M, Hapca A, Jones C, O'Carroll R, Steele M, Williams B. Promoting smoking cessation during pregnancy: A feasibility and pilot trial of a digital storytelling intervention delivered via text-messaging. Patient Educ Couns 2022;105(7):2562-2572. doi: 10.1016/j.pec.2021.12.019.</p>	<p>Le evidenze disponibili si basano su campioni molto piccoli</p>

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
ALLE RISORSE NECESSARIE							
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazioni

Nei fumatori di sigaretta tradizionale e nei consumatori di sigaretta elettronica che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) rispetto ad un intervento di supporto minimo [raccomandazione forte basata su una qualità delle prove bassa]

Giustificazione

Anche se la qualità globale delle prove è bassa, gli studi identificati a favore del trattamento basato su messaggi di testo da dispositivi mobili sono numerosi e di buona qualità metodologica. Nessuno studio identificato ha riportato effetti avversi dell'intervento e presumibilmente l'intervento risulta essere accettabile e fattibile da parte delle persone che vogliono smettere di fumare. I sistemi di messaggistica istantanea sono inoltre molto diffusi e possono raggiungere tutte le fasce di età. Il panel ritiene che questi interventi possano rappresentare un'opzione efficace da offrire ai fumatori di sigaretta tradizionale e ai consumatori di sigaretta elettronica.

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS-800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare messaggi di testo da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

Monitoraggio e valutazione

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su messaggi di testo, gratuito per i fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al servizio di messaggistica e il numero di persone che completano l'intervento.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

Priorità per la ricerca

Gli studi disponibili che hanno valutato la costo-efficacia degli interventi digitali rispetto a un supporto minimo sono molto scarsi, soprattutto nel contesto italiano. Sono necessari ulteriori studi, condotti in Italia, per una valutazione della sostenibilità in termini di costo efficacia di diversi interventi digitali confrontati tra loro.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale tramite messaggi di testo (SMS) da dispositivi mobili rispetto a un intervento di supporto minimo?

Autori: Vecchi S, Cruciani F.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	messaggi di testo	supporto minimo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up

14 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}	studi randomizzati	Non importante	molto serio ^b	non importante	non importante	nessuno	1134/7954 (14.3%)	759/7682 (9.9%)	RR 1.56 (1.17 a 2.07)	55 più per 1.000 (da 17 più a 106 più)	⊕⊕ ⊖ bassa	Critico
--	--------------------	----------------	--------------------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-----------------	------------------------------	---	------------------	---------

Numero di persone astinenti a +6 mesi

13 ^{2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,13,14,15}	studi randomizzati	serio ^a	molto serio ^b	non importante	non importante	nessuno	1112/7840 (14.2%)	750/7568 (9.9%)	RR 1.44 (1.33 a 1.57)	44 più per 1.000 (da 33 più a 56 più)	⊕○ ⊖ Molto bassa	Critico
---	--------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	---------	-------------------	-----------------	------------------------------	--	------------------------	---------

Numero di persone astinenti a +12 mesi

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	22/114 (19.3%)	9/114 (7.9%)	RR 2.44 (1.18 a 5.08)	114 più per 1.000 (da 14 più a 322 più)	⊕⊕ ⊖ Bassa	Critico
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	--------------	------------------------------	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti a 6 mesi_e-cig

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	messaggi di testo	supporto minimo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁵	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	440/1304 (33.7%)	385/1284 (30.0%)	RR 1.13 (1.01 a 1.26)	39 più per 1.000 (da 3 più a 78 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	Critico

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di distorsione non chiaro i 4 studi rispetto ai metodi per la randomizzazione (1 studio) e per il mascheramento della lista di randomizzazione; alto rischio di distorsione per la mancanza di cecità da parte di chi valuta l'esito in uno studio; rischio non chiaro/alto rischio di distorsione per dati incompleti in due studi

b. I²=86%

c. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi

d. Abbassato di un livello per rischio non chiaro nel metodo di mascheramento della lista di randomizzazione e alto rischio per la mancanza di cecità da parte di chi valuta gli esiti

Bibliografia

1. Yu S, Duan Z, Redmon PB, Eriksen MP, Koplan JP, Huang C. MHealth intervention is effective in creating smoke-free homes for newborns: a randomized controlled trial study in China. *Scientific Reports*; 2017.
2. Whittaker R, Dorey E, Bramley D, Bullen C, Denny S, Elley C, et al. A theory-based video messaging mobile phone intervention for smoking cessation: randomised controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*; 2011.
3. Rodgers A, Corbett T, Bramley D, Riddell T, Wills M, Lin RB, et al. Do u smoke aTer txt? Results of a randomised trial of smoking cessation using mobile phone text messaging. *Tobacco Control*; 2005.
4. Liao Y, Wu Q, Kelly B, Zhang F, Tang YY, Want Q, et al. Effectiveness of a text-messaging-based smoking cessation intervention ("Happy Quit") for smoking cessation in China: a randomized controlled trial. *PLOS Medicine*; 2018.
5. Graham AL, Amato MS, et al. Effectiveness of a Vaping Cessation Text Message Program Among Young Adult e-Cigarette Users: a Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*; 2021.
6. al, Zhou, W, et. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (Txt2stop): a single-blind, randomised trial. *Lancet* 2011.
7. Free C, Whittaker R, Knight R, Abramsky T, Rodgers A, Roberts IG. Txt2stop: a pilot randomised controlled trial of mobile phone-based smoking cessation support. *Tobacco Control*; 2009.
8. Ferguson SG, Walters JA. The effect of mobile phone text messages on short and long term quitting in motivated smokers: a randomised controlled trial. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 21st Annual Meeting*; 2015 Feb 25-28; Philadelphia. 2015.
9. Cobos-Campos R, de Larrinoa A, Morinigo A, Parraza N, Barandiaran F. Effectiveness of text messaging as an adjuvant to health advice in smoking cessation programs in primary care. A randomized clinical trial. *Nicotine & Tobacco Research*; 2017.
10. Chan SS, Wong DC, Cheung YT, Leung DY, Lau L, Lai V, et al. A block randomized controlled trial of a brief smoking cessation counselling and advice through short message service on participants who joined the Quit to Win Contest in Hong Kong. *Health Education Research*; 2015.
11. Abrams L, Johnson P, Leavitt L, Cleary S, Bushar J, Brandon T, et al. A randomized trial of text messaging for smoking cessation in pregnant women. *American Journal of Preventive Medicine*; 2017.

12. Abrams LC, Boal AL, Simmens SJ, Mendel JA, Windsor RA. A randomized trial of Text2Quit: a text messaging program for smoking cessation. *American Journal of Preventive Medicine*; 2014.
13. Balmford J, Borland R, Benda P. Population-level effects of automated smoking cessation help programs: a randomized controlled trial. *Addiction*; 2013.
14. Free C, Knight R, Robertson S, Whittaker R, Edwards P, Zhou W, et al. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (Text2stop): a single-blind, randomised trial. *Lancet* 2011.
15. Haug S, Meyer C, John U. Efficacy of an internet program for smoking cessation during and an inpatient rehabilitation treatment: a quasi-randomized controlled trial. *Addictive Behaviors*. England 2011.

Evidence to Decision Framework (intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) vs altri interventi)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) rispetto ad altri interventi (altri interventi digitali, counselling, invio di messaggi con diversa frequenza)?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie),
INTERVENTO:	Intervento digitale tramite messaggi di testo da dispositivi mobili
CONFRONTO:	altri interventi per la cessazione da fumo (altri interventi digitali, counseling, invio di messaggi con diversa frequenza)
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo al più lungo follow-up Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 6 mesi Numero di astinenti dal fumo follow-up e a 12 mesi
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano	Confronto: messaggi di testo (SMS) vs altri interventi per la cessazione [sessioni di counseling, diversa frequenza di invio di messaggi] [Whittaker et al. 2019]	

○ Non lo so	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
		Rischio con altri interventi per cessazione	Rischio con messaggi di testo			
	Numero di persone astinenti al più lungo follow-up	Popolazione in studio 75 per 1.000	69 per 1.000 (46 a 105)	RR 0.92 (0.61 a 1.40) a	2238 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^a
<p>1. Borland R, Balmford J, Benda P. Population-level effects of automated smoking cessation help programs: a randomized controlled trial. <i>Addiction</i>. 2013 Mar;108(3):618-28. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04091.x.</p> <p>2. Chan SS, Wong DC, Cheung YT, Leung DY, Lau L, Lai V, Lam TH. A block randomized controlled trial of a brief smoking cessation counselling and advice through short message service on participants who joined the Quit to Win Contest in Hong Kong. <i>Health Educ Res</i>. 2015 Aug;30(4):609-21. doi: 10.1093/her/cyv023.</p> <p>a. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi</p>						

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non lo so 	LA revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi che hanno valutato l'incidenza di effetti avversi del trattamento	Il panel conferma ritiene che eventi avversi siano verosimilmente assenti per questo tipo di interventi

Qualità delle prove
 Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità complessiva delle prove relativa all'esito astinenza al più lungo follow-up è bassa. La qualità è stata abbassata principalmente per i rischi di imprecisione delle stime.	
---	--	--

Valori
 C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Probabilmente incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non importante <input type="radio"/> incertezza variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza importante <input type="radio"/> variabilità	Non sono stati identificati studi sull'importanza degli esiti principali	

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda report di valutazione economica	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda report di valutazione economica	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so	La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato studi pertinenti.	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so	E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre giugno 2022 con lo scopo di individuare studi che valutassero la fattibilità degli interventi digitali utilizzati per la cessazione da fumo. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo (vedi Allegato 1). Alla fine del processo di selezione non sono stati identificati studi pertinenti.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so	La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato studi pertinenti.	Le evidenze disponibili si basano su campioni molto piccoli
--	--	---

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non lo so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
ValORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	●	○	○

Conclusioni

Raccomandazioni

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) o altri interventi (es. altri interventi digitali interattivi, sessioni di counselling). [raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS-800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare messaggi di testo da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale

Monitoraggio e valutazione

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su messaggi di testo, gratuito per i fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al servizio di messaggistica e il numero di persone che completano l'intervento.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

Priorità per la ricerca

Gli studi disponibili che hanno valutato la costo-efficacia degli interventi digitali rispetto a un supporto minimo sono molto scarsi, soprattutto nel contesto italiano. Sono necessari ulteriori studi, condotti in Italia, per una valutazione della sostenibilità in termini di costo efficacia di diversi interventi digitali confrontati tra loro.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato un intervento digitale tramite messaggi di testo (SMS) da dispositivi mobili rispetto a altri interventi (altri interventi digitali, sessioni di counseling)?

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	messaggi di testo	altri interventi per cessazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di persone astinenti al più lungo follow-up

2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	78/1091 (7.1%)	86/1147 (7.5%)	RR 0.92 (0.61 a 1.40)	6 meno per 1.000 (da 29 meno a 30 più)	⊕⊕○○ Bassa	Critico
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	---------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza e basso numero di eventi

Bibliografia

- Balmford J, Borland R, Benda P. Population-level effects of automated smoking cessation help programs: a randomized controlled trial. *Addiction*; 2013.
- Chan SS, Wong DC, Cheung YT, Leung DY, Lau L, Lai V et al. A block randomized controlled trial of a brief smoking cessation counselling and advice through short message service on participants who joined the Quit to Win Contest in Hong Kong. *Health Education Research*; 2015.

Report di valutazione economica

Valutazione economica degli interventi digitali per il trattamento della dipendenza da nicotina e da tabacco: revisione sistematica della letteratura ed adattamento al contesto italiano.

Matteo Ruggeri

Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica degli interventi digitali per il trattamento della dipendenza da nicotina e da tabacco è molto eterogenea. Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di presentare le evidenze inerenti la sostenibilità in termini di costo efficacia degli interventi digitali per il trattamento della dipendenza da nicotina e da tabacco. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

11. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
12. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
13. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
14. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori, inclusi sottogruppi speciali (ad esempio fumatori sopravvissuti a neoplasie o pazienti con patologie psichiatriche) che hanno deciso di smettere;

Intervento: tecnologie digitali per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina;

Comparatore: placebo, nessun intervento, interventi digitali alternativi rispetto a quello in valutazione;

Outcomes: cost/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato;

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche “piene”, ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: pubmed, embase, econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (Drummond, 2005; Ruggeri, 2015) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

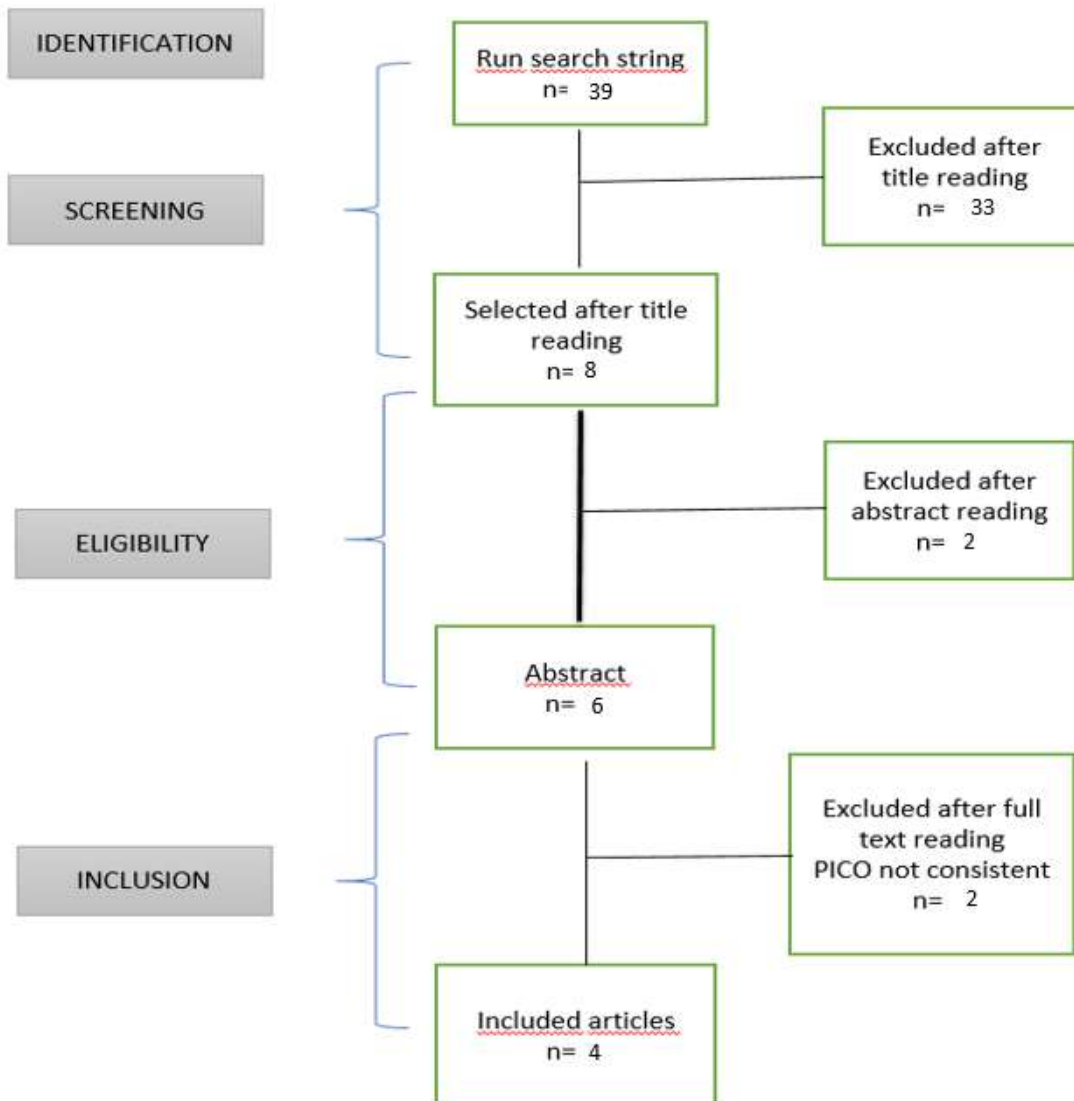
7. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
8. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
9. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Risultati

Estrapolazione delle evidenze

La ricerca di letteratura ha prodotto 39 lavori. Di questi ad una prima lettura del titolo ne sono stati esclusi 33. Il motivo era riconducibile: al fatto che non fossero valutazioni economiche o che non prendessero in considerazione gli interventi digitali per il trattamento della dipendenza da nicotina o da tabacco. Degli 8 rimasti, dopo la lettura dell'abstract ne sono stati esclusi 2. Altri 2 lavori sono stati esclusi dopo la lettura dell'intero articolo. Alla fine gli articoli inclusi sono stati 4. La figura 1. Presenta la flow chart PRISMA che descrive il processo di selezione dei lavori.

Figura 1. Flow chart revisione della letteratura



Descrizione delle evidenze e valutazione della qualità e della generalizzabilità

Mujic et al.

Questo studio mira a valutare l'efficacia, il rapporto costo-efficacia e il rapporto costo-utilità di un intervento interattivo digitale (MyCourse) rispetto a un opuscolo informativo basato sul Web non interattivo per fumatori sopravvissuti al cancro. (4)

È stata condotta una valutazione economica nel contesto di uno studio pragmatico randomizzato controllato a 2 bracci a gruppi paralleli con follow-up a 3, 6 e 12 mesi. Lo studio è stato condotto nei Paesi Bassi su Internet da novembre 2016 a settembre 2019. I partecipanti erano sopravvissuti al cancro adulti olandesi con l'intenzione di smettere di fumare. In totale, sono stati inclusi 165 partecipanti: 83 (50,3%) nel gruppo MyCourse e 82 (49,7%) nel gruppo di controllo. Nel gruppo di intervento, i partecipanti hanno avuto accesso a un intervento di nuova concezione, digitale e minimamente guidato

(MyCourse-Quit Smoking). I partecipanti al gruppo di controllo hanno ricevuto un opuscolo informativo non interattivo basato sul web. L'esito primario era l'astinenza dal fumo di 7 giorni auto-riferita al follow-up di 6 mesi. Gli esiti secondari erano gli anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità (QALYs), il numero di sigarette fumate, la dipendenza dalla nicotina e la soddisfazione del trattamento. Per la valutazione economica, i costi di intervento, i costi sanitari e i costi derivanti da perdite di produttività sono stati valutati su un orizzonte di 12 mesi.

Al follow-up a 6 mesi, i tassi di abbandono erano rispettivamente del 28% (23/83) e del 26% (21/82) nel gruppo MyCourse e nel gruppo di controllo (odds ratio 0,47, IC 95% 0,03-7,86; P= .60). In entrambi i gruppi, i punteggi di dipendenza da nicotina sono stati ridotti a 12 mesi e il numero di sigarette fumate è stato ridotto di circa la metà. Il numero di sigarette è diminuito ulteriormente nel tempo e il gruppo MyCourse ha dimostrato una riduzione significativamente maggiore al follow-up a 12 mesi (rapporto tasso di incidenza 0,87; IC 95% 0,76-1,00; P=.04). I costi di intervento sono stati stimati in US \$ 193 per partecipante per il gruppo MyCourse e US \$ 74 per il gruppo di controllo. I costi sociali medi per partecipante erano rispettivamente di US \$ 25.329 (SD US \$ 29.137) e US \$ 21.836 (SD US \$ 25.792). Nell'analisi costi-utilità, MyCourse non è risultato costo efficace rispetto al gruppo di controllo dal punto di vista della società. Il gruppo MyCourse infatti ha riportato un rapporto costo-efficacia medio incrementale di US \$ 52.067 (IC 95% US \$ 32.515-US \$ 81.346).

Tabella 1. Mujcic et al. (2022). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	1
DISCOUNT RATES	na
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	1
ESTIMATING RESOURCES AND COST	1
CURRENCY AND CONVERSION	0
CHOICE OF MODEL	Na
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	1
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	0
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
<i>DISCUSSION</i>	

STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	86%

Tabella 2. Mujcic et al. (2022).. Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	0
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	1
adoption of a broad study perspective	1
clinical and cost data referring to the entire population	0
preference data relevant to the study population	0
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	1
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	Na
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	Na
reporting of epidemiology (if relevant)	Na
reported source of utility data	1
separate reporting of resources and unit costs	0
RESULT	Context specific

La valutazione della qualità metodologica condotta applicando la checklist CHEERS, restituisce una percentuale alta (86%). Infatti, sui 22 issues applicabili all'articoli, solo 3 requisiti di qualità non vengono rispettati. Infatti, dalla lettura dell'articolo non è possibile individuare con chiarezza la metodologia di stima dei costi, con particolare riferimento alla separazione fra costi unitari e misurazione delle unità fisiche di assorbimento delle risorse. Questo rende impossibile adattare i risultati al contesto italiano.

Inoltre, le analisi di sensibilità non vengono condotte caratterizzando l'eterogeneità.

Sebbene la qualità metodologica del lavoro sia da considerarsi buona, il lavoro non può essere considerato generalizzabile né adattabile al contesto italiano, dal momento in cui i dati per la stima delle preferenze e i costi non si riferiscono all'intera popolazione oggetto di studio. Infine, il disegno dello studio non è multicentrico.

Allom et al. (2018)

Lo scopo di questo studio era di valutare una campagna sui mass media per smettere di fumare in base al rapporto costo-efficacia delle varie combinazioni di TV e interventi online per informare le future decisioni di acquisto dei media. (5)

È stato impiegato un approccio quasi sperimentale basato su serie temporali. La campagna è stata pubblicata in sette serie di 1 settimana utilizzando i formati TV, video online (OV) o display online (OD) (ad es. banner pubblicitari) isolati e in varie combinazioni per un periodo di 13 settimane. Le serie della campagna sono state separate da "settimane di riposo" in cui non è stato consegnato alcun materiale per la campagna. I risultati valutati sono stati il numero di "eventi" di risposta alla campagna registrati (visualizzazioni di pagine Web della campagna, chiamate a un servizio telefonico per smettere di fumare e registrazioni per servizi per smettere di fumare). L'efficacia in termini di costi di ciascuna condizione di formato multimediale

individuale e combinato in termini di queste variabili di risultato è stata calcolata utilizzando i costi di produzione e di trasmissione attribuiti.

Nel complesso, la sola OD è risultata essere il mezzo più conveniente per ottenere i risultati della campagna nominata, seguita da una combinazione di OV e OD e da una combinazione di TV e OV. L'uso della TV da sola era il meno conveniente.

Tabella 3. Allom et al. (2018). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	0
DISCOUNT RATES	0
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	0
ESTIMATING RESOURCES AND COST	0
CURRENCY AND CONVERSION	0
CHOICE OF MODEL	1
ASSUMPTIONS	0
ANALYTIC METHODS	1
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	0
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	0
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
<i>DISCUSSION</i>	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	0
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	62,5%

tabella 4. Allom et al. (2018). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(No)
multicenter study (only for trial based)	Na
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	0
adoption of a broad study perspective	1
clinical and cost data referring to the entire population	0
preference data relevant to the study population	0
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	1
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	0
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	0
reporting of epidemiology (if relevant)	Na
reported source of utility data	0
separate reporting of resources and unit costs	0
RESULT	Context specific

La valutazione della qualità metodologica condotta applicando la checklist CHEERS, restituisce una percentuale media (62,5%). Infatti, sui 24 items applicabili all'articolo, 9 requisiti di qualità non vengono rispettati. Infatti, dalla lettura dell'articolo non è possibile individuare con chiarezza la metodologia di stima dei costi, con particolare riferimento alla separazione fra costi unitari e misurazione delle unità fisiche di assorbimento delle risorse.

Inoltre, lo studio non prende in considerazione i QALYs come misura di efficacia. Infine, le analisi di sensibilità non vengono condotte utilizzando un approccio probabilistico, né caratterizzando l'eterogeneità.

Tali limiti qualitativi si riflettono poi anche sulla successiva valutazione della generalizzabilità, per cui i risultati del lavoro possono essere considerati validi solo nello specifico contesto di riferimento.

Chen et al.

Questa revisione sistematica della letteratura è stata utilizzata per informare le decisioni del NICE in merito all'efficacia ed alla costo – efficacia dei supporti elettronici offerti ai pazienti per smettere di fumare. La revisione sistematica della letteratura ha permesso di individuare 3 lavori. (6-9) Il primo lavoro (7), è stato condotto presso sei studi medici generali ad Aberdeen, in Scozia. L'intervento

valutato è stata una lettera adattata da un pacchetto software per somministrare ai pazienti un questionario interattivo. L'intervento è stato confrontato con una lettera di default e con un gruppo di controllo che non ha ricevuto alcuna lettera. Il rapporto costo-efficacia era compreso tra £ 50 e £ 122 per anno di vita guadagnato.

Il secondo studio (8) presenta un'analisi costo-efficacia per valutare il rapporto costo-efficacia incrementale di un intervento digitale per supportare i pazienti nello smettere di fumare rispetto all'assistenza standard. Il setting era in una rete assistenziale gestita da medici di base. L'installazione per il sistema informatico ha richiesto 60 minuti di tempo tecnico e altri 40 minuti di formazione medica. Si presumeva che la durata del sistema fosse 10 anni. Inoltre per implementare l'intervento erano necessari 2,5 minuti di tempo di amministratore d'ufficio e 13 minuti di tempo medico per fumatore, rispetto a 7 minuti di tempo medico per fumatore

nel gruppo di controllo. I costi iniziali di installazione e formazione sono stati di 2514 USD. In generale, tale stima di assorbimento delle risorse ha consentito di riscontrare che l'intervento ha comportato costi aggiuntivi di 40,83 USD per fumatore.

Ciò implicava un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) variabile fra 735 USD e 4.797 USD per paziente che rinunciava a fumare. Questo si è tradotto in un ICER complessivo di US \$ 869 per QALY.

Il terzo articolo (9) presentava un RCT di consulenza per aiutare la cessazione del fumo offerto a

pazienti in trattamento ambulatoriale per la depressione. L'intervento ha comportato una valutazione mediata da computer esaminata da un consulente. Ciò determinava se il fumatore fosse o meno pronto a smettere, nel qual caso sono state offerte sei sessioni di consulenza e fino a 10 settimane di NRT. Se il fumatore ancora non aveva smesso, sono state offerte altre due sessioni di consulenza, insieme al bupropione. Ai pazienti nel braccio di controllo è stata offerta una guida per smettere di fumare e un elenco di programmi per smettere di fumare.

Sebbene lo studio comprendesse un intervento digitale, l'aspetto della costo efficacia si riferiva soprattutto al metodo di stratificazione di partecipanti ai fini dell'arruolamento in una trattamento medico. Lo studio era essenzialmente una valutazione di consulenza fornita dai terapeuti e relativa a una popolazione strettamente focalizzata. Pertanto, esso non può informare adeguatamente la nostra analisi economica.

I tre lavori sono stati utili al disegno ed al popolamento di un modello decisionale ad hoc sviluppato nel report del NICE. (6) I risultati del modello suggeriscono che mettere attivamente a disposizione dei fumatori una qualche forma di supporto digitale aumenta la probabilità di smettere di fumare e che questo intervento sia costo efficace se l'intervento digitale viene fornito insieme a una consulenza breve o a una consulenza più intensiva. È meno chiaro quale forma dovrebbe assumere il supporto elettronico. La fonte chiave di incertezza è quella intorno all'efficacia comparativa di diversi tipi di interventi. Sebbene ci fossero anche elementi di incertezza nel costo di diversi tipi di intervento, le analisi di sensibilità suggeriscono che è improbabile che queste abbiano un impatto significativo sul rapporto costo-efficacia a meno che ulteriori prove non dimostrino che la progettazione di un intervento elettronico ha impatto neutro sulla sua efficacia

La valutazione della qualità metodologica condotta applicando la checklist CHEERS al modello derivato dalle evidenze di letteratura incluse nel lavoro di Chen et al. (Tabella 5), restituisce il livello massimo di qualità metodologica (100%). Tuttavia, l'incertezza dei risultati, anche dovuta all'eterogeneità sia della tipologia di intervento che delle popolazioni arruolate, che del setting organizzativo in cui tali interventi vengono messi in atto, rendono i risultati difficilmente generalizzabili e quindi non trasferibili al contesto italiano (Tabella 6). E' tuttavia possibile, a partire dalla stima delle risorse utilizzate, procede ad un adattamento dei costi al contesto italiano (vedi paragrafo successivo).

Tabella 5. Chen et al. (2012). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	1
DISCOUNT RATES	1
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	1
ESTIMATING RESOURCES AND COST	1
CURRENCY AND CONVERSION	1
CHOICE OF MODEL	1
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	1
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	1

INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	1
<i>DISCUSSION</i>	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	100%

Tabella 4. Allom et al. (2018). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	Na
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	0
adoption of a broad study perspective	0
clinical and cost data referring to the entire population	0
preference data relevant to the study population	0
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	1
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	1
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	1
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	1
separate reporting of resources and unit costs	1
RESULT	Context specific

Gega et al.

L'obiettivo di questa revisione sistematica della letteratura (10) era quello di:

- Valutare e riassumere gli studi economici pubblicati sugli interventi digitali attraverso diverse tecnologie, terapie, comparatori e condizioni di salute mentale;
- sintetizzare prove di efficacia sugli interventi digitali per una condizione generica di salute mentale e;
- costruire un modello economico utilizzando l'evidenza clinica precedentemente sintetizzata;
- consultarsi con le parti interessate su come il valore degli interventi digitali venga percepito.

In totale sono stati inclusi nella revisione della letteratura 63 lavori, di cui 8 relativi ad interventi digitali finalizzati a smettere di fumare.

Di questi 8 studi, 2 confrontavano gli interventi digitali con trattamenti farmacologici o counselling e quindi non sono da considerarsi pertinenti rispetto al PICO in esame.

In generale, gli interventi digitali per smettere di fumare si sono rivelati dominanti o costo efficaci rispetto a nessun intervento. Non sono state reperite evidenze in merito alle cure standard e a confronti diretti fra interventi digitali alternativi.

Il lavoro in esame compie una valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità dei papers inclusi.

Complessivamente la qualità metodologica varia fra il 65% e l'85%, posizionandosi quindi su un livello medio – alto. Le più importanti criticità inerenti la qualità metodologica riguardano i metodi con cui le analisi di sensibilità sono condotte e in alcuni casi, la mancanza di chiarezza in merito alle popolazioni incluse ed alla struttura del modello. Non sempre i risultati sono stati espressi in termini di costo per QALY guadagnato.

Gli studi inclusi in questa revisione della letteratura osno stati funzionali rispetto al disegno ed allo sviluppo di un modello decisionale ad hoc che, tuttavia, considera una popolazione standard affetta da patologie mentali. Non è presente un focus specifico su una popolazione tabagista, indipendentemente dal fatto che sia stata diagnosticata o meno una patologia mentale di qualsiasi genere.

Per tale motivo, il modello economico predisposto non può essere considerato ai fini di un utilizzo funzionale al PICO in esame.

Stima dei costi per il contesto italiano tramite adattamento delle evidenze di Chen et al.

La stima dei costi per il contesto italiano è stata condotta utilizzando una metodologia basata sull'Activity Based Costing. Il costo pieno della prestazione è stato stimato a partire dalle attività svolte che, dal lavoro di Chen et al., è possibile individuare in:

- formazione ed installazione del software, in cui vengono valorizzate le risorse /paziente necessarie a mettere a punto il programma, con l'installazione del supporto informatico e la formazione ai medici di medicina generale
- implementazione, in cui vengono valorizzate le risorse necessarie a regime, per ogni visita.

Successivamente si procede alla stima del costo pieno tramite:

- l'identificazione;
- la misurazione;
- la valorizzazione.

delle risorse assegnate ad ogni attività svolta.

Nelle due fasi descritte le risorse necessarie vengono identificate e misurate coerentemente con le evidenze presentate da Chen et al., (cfr colonne "identificazione risorse" e "misurazione risorse" in Tabella 5.).

La valorizzazione è stata effettuata considerando il costo contratto medio per il personale tecnico (€35.000) e la retribuzione media dei medici di medicina generale in Italia (€ 60.000). Il carico di lavoro è stato stimato a 36 ore a settimana (7 ore e 12 minuti al giorno).

È stato considerato un bacino di utenza medio di 100 pazienti, sui quali ribaltare i costi fissi assegnati alle fasi installazione e formazione. Il costo della piattaforma informatica è stato ipotizzato ed €2.400, coerentemente con il costo stimato (in dollari) da Chen et al.

La Tabella 5. Mostra i risultati dell'analisi di Activity Based Costing che stima un costo/visita pari a € 10,53. Tale costo è da moltiplicare per il numero totale delle visite annue a cui viene sottoposto il paziente.

Tabella 5. Risultati dell'adattamento dei costi al contesto italiano

fase	identificazione risorse (unità di misura)	misurazione valorizzazione		
		risorse	(tariffa)	costo/pz
<i>formazione ed installazione</i>	tecnici informatici (minuti)	60	0,42 €	0,25 €
	formazione medico di medicina generale (minuti)	40	0,51 €	0,20 €
	sistema informatico (pz presi in carico)	100	2.400,00 €	2,40 €
<i>implementazione</i>	medico di medicina generale (minuti)	13	0,51 €	6,61 €
	amministrativo (minuti)	2,5	0,42 €	1,06 €
totale costo visita				10,53 €

Conclusioni

In conclusione è possibile affermare come ad oggi non sia possibile reperire evidenze economiche che supportino la costo efficacia degli interventi digitali per il trattamento della dipendenza da nicotina e da tabacco. Questo è dovuto al fatto che le evidenze disponibili da un lato riportano valori di costo efficacia più elevati rispetto al tradizionale threshold implicitamente considerato dalle agenzie di rimborso internazionali (€35.000/QALY), dall'altro non presentano un livello qualitativo che ne consenta la trasferibilità al contesto italiano. Una evidenza, tuttavia, fornisce informazioni sufficienti per procedere ad un adattamento dal lato dei costi. I risultati dell'Activity Based Costing, forniscono informazioni che, seppur basati su alcune ipotesi lavoro, lasciano pensare che i costi degli interventi digitali per pazienti con dipendenza da nicotina, siano da considerarsi bassi.

Bibliografia

- 1 Husereau D, Drummond M, Petrou S et al (2013) Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 29(2):117–122

- 2 Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Spring;21(2):165-71.
- 3 Ruggeri M, Manca A, Coretti S, Codella P, Iacopino V, Romano F, Mascia D, Orlando V, Cicchetti A. Investigating the Generalizability of Economic Evaluations Conducted in Italy: A Critical Review. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):709-20. Doi: 10.1016/j.jval.2015.03.1795.
- 4 Mujcic A, Blankers M, Boon B, Verdonck-de Leeuw IM, Smit F, van Laar M, Engels R. Effectiveness, Cost-effectiveness, and Cost-Utility of a Digital Smoking Cessation Intervention for Cancer Survivors: Health Economic Evaluation and Outcomes of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022 Mar 17;24(3):e27588. doi: 10.2196/27588..
- 5 Allom V, Jongenelis M, Slevin T, Keightley S, Phillips F, Beasley S, Pettigrew S. Comparing the Cost-Effectiveness of Campaigns Delivered *via* Various Combinations of Television and Online Media. *Front Public Health*. 2018 Mar 23;6:83. doi: 10.3389/fpubh.2018.00083.
- 6 Chen YF, Madan J, Welton N, Yahaya I, Aveyard P, Bauld L, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of computer and other electronic aids for smoking cessation: a systematic review and network meta-analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012;16(38):1-v
- 7 Gega et al. 2022. Digital interventions in mental health: evidence syntheses and economic modelling. *Health Technology Assessment*, No. 26.1

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sugli interventi digitali.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni relative al quesito *“Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di interventi digitali confrontati fra di loro, rispetto ad un trattamento standard, o a nessun trattamento?”* ha avuto la durata di 2 settimane, dal 10 al 24 ottobre 2022.

Nessuno stakeholder ha ritenuto opportuno lasciare commenti sia per quanto riguarda le raccomandazioni, sia per quanto riguarda le indicazioni di buona pratica, qui di seguito indicate:

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su applicazioni per dispositivi mobili rispetto ad un intervento di supporto meno intensivo. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su programmi via internet rispetto ad un intervento di supporto non attivo. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi rispetto ad un intervento via internet non personalizzato né interattivo. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove]

Nei fumatori di sigaretta tradizionale e nei consumatori di sigaretta elettronica che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) rispetto ad un intervento di supporto minimo. [Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

Nei fumatori di sigaretta tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) rispetto ad altri interventi (es. altri interventi digitali interattivi, sessioni di Counselling). [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), è ragionevole utilizzare un intervento digitale, rispetto a un trattamento standard o a nessun trattamento.

Il Panel di esperti pertanto non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni e indicazioni di buona pratica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG.

INTERVENTI FARMACOLOGICI

MONOTERAPIA

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da fumo di tabacco o nicotina, qual è l'efficacia di interventi farmacologici (Terapia sostitutiva con nicotina - NRT, Bupropione, Vareniclina, Nortriptilina, Citisina) rispetto a placebo, tra di loro o ad altri trattamenti non farmacologici (quali counselling, agopuntura e ipnosi)?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Interventi: interventi farmacologici (Terapia sostitutiva con nicotina - NRT, Bupropione, Vareniclina, Nortriptilina, Citisina)

Confronto: Placebo, farmaci tra loro, nessun trattamento, altri trattamenti non farmacologici (counselling, supporto psicologico, terapia cognitivo comportamentale, colloquio motivazionale, ipnosi e agopuntura).

Esiti: Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone con qualsiasi evento avverso (a qualsiasi follow up), Numero di persone con eventi avversi gravi (a qualsiasi follow up), Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone che abbandonano il trattamento

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.

Strategie di ricerca

Banca dati: The Cochrane Library issue 9, 2020

- #1 MeSH descriptor: [Tobacco Use] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Products] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Tobacco Smoke Pollution] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Tobacco] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Devices] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Smoke] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Nicotine] explode all trees
- #11 (smoking* or smoker* or antimok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs):ti,ab
- #12 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping):ti,ab
- #13 (bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*):ti,ab
- #14 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist*):ti,ab
- #15 {or #1-#14} in Cochrane Reviews

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 18, 2020>

- 1 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 2 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 3 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 4 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
- 5 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
- 6 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

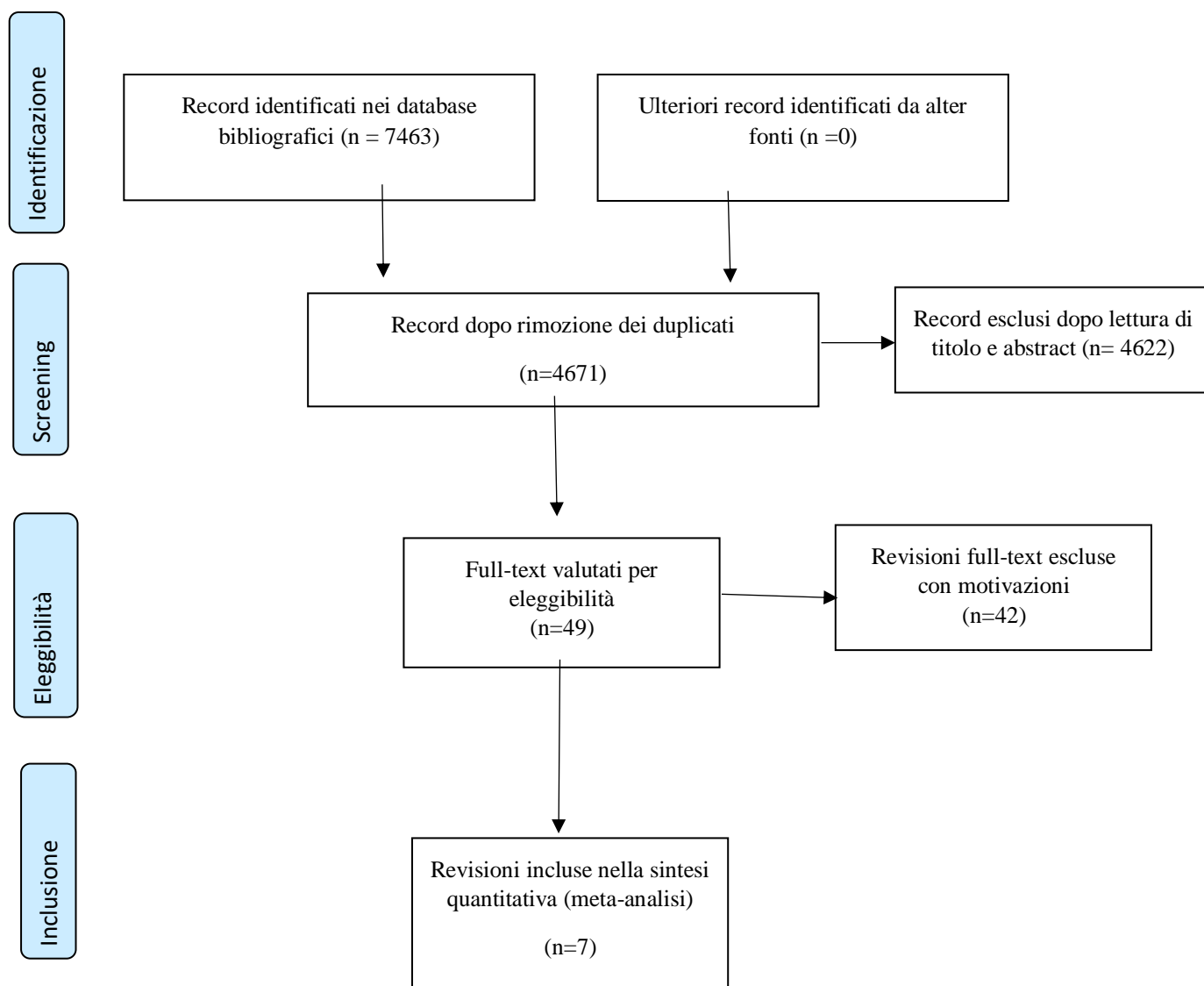
- 7 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 8 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
- 9 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 10 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
- 11 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (19701)
- 12 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
- 13 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
- 14 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
- 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab.
- 17 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
- 18 (electronic adj3 cig*).ti,ab.
- 19 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping).ti,ab.
- 20 (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*)).ti,ab.
- 21 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist* or nrt).ti,ab.
- 22 "Tobacco Use Disorder"/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 23 exp Smoking/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 24 smoking cessation/
- 25 nicotine replacement therapy.mp. or "Tobacco Use Cessation Devices"/
- 26 nicotine patch/
- 27 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 15 and 27

Banca data: Embase <1974 to 2020 September 18>

1. "systematic review"/ or meta analysis/
2. "meta analysis (topic)"/
3. "systematic review (topic)"/
4. biomedical technology assessment/
5. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
6. (quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
7. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
8. (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
9. (handsearch* or hand search*).ti,ab.
10. (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
11. (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
12. (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
13. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
14. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
15. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
16. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
17. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
18. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
19. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20. exp smoking/dt, th
21. smoking cessation program/
22. nicotine replacement therapy/
23. nicotine gum/
24. nicotine lozenge/
25. nicotine patch/ (2133)
26. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab. (50363)
27. (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
28. (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*)).ti,ab.

29. *tobacco dependence/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
30. *smoking cessation/
31. electronic cigarette/ and smoking cessation/
32. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (electronic adj3 cig*)).ti,ab.
33. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping)).ti,ab.
34. 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 19 and 34

Processo di selezione degli studi



Revisioni Sistematiche escluse e motivo di esclusione

Autore	Motivo dell'esclusione
Ahmed 2018	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Aldi 2018	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Annamalai 2015	Non è una revisione sistematica
Apollonio 2016	Partecipanti non nei criteri di inclusione
Barboza 2018	Non è una revisione sistematica
Blanc 2020	Non è una revisione sistematica
Cahill 2013	Revisione meno recente rispetto a Cahill 2016 che è stata inclusa
Chehab 2018	Revisione narrativa
Ghamri 2018	Revisione narrativa
Gourlay 2004	Intervento non nei criteri di inclusione
Grandi 2013	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Hajek 2013	Revisione sistematica meno recente rispetto a quelle incluse
Horst 2005	Non è una revisione sistematica
Hsieh 2019	Esito non nei criteri di inclusione
Huang 2012	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse

Kozak 2020	Revisione sistematica di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Lam 2006	Non è una revisione sistematica
Leone 2020	Non è una revisione sistematica, è una linea guida
Lindson 2019	Intervento non nei criteri di inclusione
Mac Grath 2004	Esito non nei criteri di inclusione
Meer 2013	Revisione sistematica meno recente rispetto a quelle incluse
Nethan 2018	Revisione sistematica di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Parikh 2020	Revisione sistematica di più bassa qualità e senza sintesi statistiche
Pearsall 2019	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Perez 2018	Non è una revisione sistematica
Pipe 2014	Esito non nei criteri di inclusione
Pool 2016	Partecipanti non nei criteri di inclusione
Rigotti 2012	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Roche 2020	Non è una revisione sistematica
Secades Villa 2017	Revisione sistematica meno recente e di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Siskin 2020	Revisione sistematica di più bassa qualità rispetto a quelle incluse
Stead 2016	Intervento non nei criteri di inclusione
Strassman 2009	Revisione sistematica meno recente rispetto a quelle incluse
Taylor 2020	Esito non nei criteri di inclusione
Thomsen 2014	Partecipanti non nei criteri di inclusione
Trivedi 2013	Revisione sistematica meno recente rispetto a quelle incluse
Tsoi 2013	Revisione sistematica meno recente rispetto a quelle incluse
Turner 2019	Esiti non pertinenti
Tutka 2019	Include studi con un follow up inferiore a 6 mesi
Underner 2018	Intervento non nei criteri di inclusione
White 2014	Intervento non nei criteri di inclusione
Yemchuk 2016	Poster, dati non estraibili

Qualità metodologica delle revisioni incluse (AMSTAR 2)

Studio	Ite m1	Ite m2	Ite m3	Ite m4	Ite m5	Ite m6	Ite m7	Ite m8	Ite m9	Ite m10	Ite m11	Ite m12	Ite m13	Ite m14	Ite m15	Ite m16	Giudizio globale
Ahmed 2018	si	n/a	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	no	no	bassa
Aldi 2018	si	no	si	si	no	si	no	si	no	no	n/a	n/a	no	si	no	si	molto bassa
Cahill 2016	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si	alta
Claire 2020	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	moderata
Ebbert 2015	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si	si	si	si	alta
Fanshawe 2017	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si	alta
Grandi 2013	si	no	si	si	si	si	no	si	no	no	si	no	no	no	no	si	molto bassa
Hartmann-Boyce 2018	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	alta
Howes 2020	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	alta
Huang 2012	si	no	si	si	si	si	si	no	no	no	n/a	n/a	no	no	no	si	molto bassa
Kozak 2020	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	si	alta
Meer 2013	si	no	si	no	n/a	n/a	no	si	no	no	n/a	n/a	no	no	no	no	molto bassa
Nethan 2018	si	si	si	si	si	si	no	no	no	no	n/a	n/a	si	no	no	si	molto bassa
Parikh 2020	si	no	si	si	no	no	si	no	si	no	si	si	si	si	no	si	molto bassa
Pearsall 2019	si	si	si	si	si	si	si	si	si	no	si	si	si	si	no	si	moderata
Rigotti 2012	si	si	si	si	si	si	no	si	no	no	si	no	no	si	no	si	bassa
Secades Villa 2017	si	si	si	si	si	s	si	si	no	no	si	no	no	si	no	si	molto bassa
Siskin 2020	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	alta
van Eerd 2016	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	alta

Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi

Studio, anno ricerca	Popolazione	Intervento	Confronto	Esiti	N° RCT inclusi
Cahill et al.,2016 Ricerca bibliografica aggiornata al Maggio 2015	Fumatori di tabacco esclusi smokeless tabacco	Vareniclina Citisina Vareniclina	Placebo, nessun intervento farmacologico NRT NRT o Bupropione	Astinenza, Eventi avversi (nausea, episodi di insonnia, incubi notturni, mal di testa, depressione, idee suicide, problemi cardiovascolari), Dropout	39
Claire 2020 Ricerca bibliografica aggiornata al Maggio 2019	Donne in gravidanza fumatrici al baseline	NRT (con supporto psicologico) Bupropione (con supporto psicologico)	Placebo (con supporto psicologico)	Astinenza, Eventi avversi (aborti spontanei, nati morti, basso peso alla nascita (meno di 2500 g), parto pretermine (gestazione inferiore a 37 settimane), ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale, morte neonatale), Dropout	11
Ebbert et al.,2015 Ricerca bibliografica aggiornata al Giugno 2015	Consumatori di tabacco da masticare.	NRT Bupropione Vareniclina	Placebo, cure standard o altro non farmacologico	Astinenza, Eventi avversi, Dropout	34
Fanshawe et al.,2017 Ricerca bibliografica aggiornata al Giugno 2017	Giovani con meno di 20 anni fumatori di tabacco	NRT (con supporto comportamentale)	Placebo (con supporto comportamentale)	Astinenza, Eventi avversi (mal di testa, tosse, incubi notturni, dolori muscolari e fastidi relativi al cerotto), Dropout	41
Hartmann-Boyce et al., 2018 Ricerca bibliografica aggiornata al Luglio 2017	Fumatori senza distinzioni con intenzione di smettere	NRT (con o senza supporto comportamentale)	Nessun intervento o intervento senza uso di nicotina (con o senza supporto comportamentale)	Astinenza, Eventi avversi (singhiozzo, dolore gastrointestinale, irritazione cutanea, mal di gola e tosse, Eventi avversi gravi ((dolore toracico e palpitazioni cardiache)	136
Howes et al., 2020 Ricerca bibliografica aggiornata al Maggio 2019	Fumatori di tabacco qualsiasi età con o senza malattia mentale, escluse le donne in gravidanza	Bupropione Nortriptilina	Placebo/ nessun intervento farmacologico; NRT; Vareniclina; Nortriptilina Placebo/ nessun intervento farmacologico;	Astinenza, Eventi avversi, eventi avversi gravi, Eventi avversi correlati con l'uso di antidepressivi (convulsioni, overdose, tentativi di suicidio, suicidio, mortalità per tutte le cause), Dropout	115
van Eerd et al., 2016 Ricerca bibliografica aggiornata al Marzo 2016	Fumatori con diagnosi di BPCO	NRT Nortriptilina Vareniclina	Placebo Placebo Bupropione Placebo	Astinenza, Eventi avversi, Dropout	16

Bibliografia degli studi inclusi

- Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 9;2016(5):CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7. PMID: 27158893;
- Claire R, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Berlin I, Leonardi-Bee J, Coleman T. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 4;3(3):CD010078. doi: 10.1002/14651858.CD010078.pub3.
- Ebbert JO, Elrashidi MY, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 26;2015(10):CD004306. doi: 10.1002/14651858.CD004306.pub5.
- Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 17;11(11):CD003289. doi: 10.1002/14651858.CD003289.pub6.
- Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 31;5(5):CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.
- Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 22;4(4):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.
- van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 20;2016(8):CD010744. doi: 10.1002/14651858.CD010744.pub2.

Evidence to Decision Framework (NRT vs placebo o nessun trattamento)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la terapia sostitutiva con nicotina (NRT) rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	NRT
CONFRONTO:	placebo o nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli		

- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con Placebo/ Nessun Trattamento	Rischio con NRT			
*Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa/puntuale ; misurata con CO nell'aria espirata/autoriferita); Popolazione: Fumatori (popolazione generale)	105 per 1.000	162 per 1.000 (156 a 168)	RR 1.55 (1.49 a 1.61)	64640 (133 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa/puntuale ; misurata con CO nell'aria espirata/ autoriferita); Popolazione: Setting Ospedaliero;	123 per 1.000	170 per 1.000 (152 a 190)	RR 1.39 (1.24 a 1.55)	7037 (13 RCT) ^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
*Numero di giovani astinenti; follow-up> 6 mesi (astinenza continuativa e prolungata a 2 settimane dopo fine trattamento/puntuale; misurata con: livelli di CO/cotina salivare o urinaria/autoriferita); Popolazione: Fumatori giovani (età ≤ 20 anni) (Fonte: FANSHAW 2017)	59 per 1.000	66 per 1.000 (28 a 153)	RR 1.11 (0.48 a 2.58)	385 (2 RCT) ^{15,16}	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}
*Numero di donne astinenti durante la gravidanza; follow up: periodo più lungo durante la gravidanza (astinenza misurata con livelli di CO nell'espriato/cotina salivare /anabasina/autoriferit a); Popolazione: Donne in gravidanza fumatrici	91 per 1.000	125 per 1.000 (98 a 158)	RR 1.37 (1.08 a 1.74)	2336 (9 RCT) ^{17,18,19,20,21,22,23,24,25}	⊕⊕○○ Bassa ^{d,e}

Numero di donne astinenti dopo il parto; Follow up: 12 mesi (astinenza autoriferita); Popolazione: Donne in gravidanza fumatrici	84 per 1.000	114 per 1.000 (82 a 159)	RR 1.35 (0.97 a 1.88)	1296 (2 RCT) ^{21,23}	⊕⊕⊕○ Moderata ^f
*Numero di persone astinenti con comorbidità respiratoria; Follow-up > 6 mesi (astinenza continuativa/prolungata misurata con livelli di CO nell'espriato/cotina salivare /autoriferita) Popolazione: fumatori con diagnosi di BPCO	54 per 1.000	141 per 1.000 (70 a 283)	RR 2.60 (1.29 a 5.24)	370 (1 RCT) ²⁶	⊕⊕⊕⊕ Alta ^g
Numero di persone astinenti con comorbidità cardiovascolare; Follow-up > 6 mesi (astinenza puntuale misurata con livelli di CO nell'espriato); Popolazione: fumatori con storia di malattia cardiaca	121 per 1.000	99 per 1.000 (62 a 157)	RR 0.82 (0.51 a 1.30)	584 (1 RCT) ²⁷	⊕⊕○○ Bassa ^{c,g}
Numero di persone astinenti con comorbidità psichiatrica; Follow-up: 36 settimane (astinenza puntuale misurata con livelli di CO nell'espriato); Popolazione: fumatori con disturbi psicotici o affettivi di lunga durata e con compromissioni funzionali	67 per 1.000	17 per 1.000 (2 a 145)	RR 0.25 (0.03 a 2.17)	120 (1 RCT) ²⁸	⊕○○○ Molto bassa ^{c,g,h}
<p><i>Spiegazioni</i></p> <p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro di "random sequence generation", 7 a rischio non chiaro e 1 a rischio alto di "allocation concealment"; 5 a rischio non chiaro e 5 ad alto rischio di "detection e performance bias"; 7 a rischio non chiaro di "attrition bias" e 1 trial a rischio non chiaro e 1 a rischio alto di "other bias"</p> <p>b. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: entrambi i trial sono a rischio di bias non chiaro in almeno un dominio</p> <p>c. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampi intervalli di confidenza che comprendono sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni e l'OIS non è raggiunto; numero di eventi < 100 in totale</p>					

	<p>d. Abbassato di 2 livelli per rischio di bias serio: sono state trovate differenze significative nella stima dell'effetto nel confronto tra gli studi giudicati a basso o a rischio non chiaro rispetto ai tre studi giudicati ad alto rischio di bias ($P = 0.008$).</p> <p>e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: 253 eventi in totale (300 - 400 raccomandati per gli esiti dicotomici) e intervallo di confidenza che va di minimi a considerevoli benefici clinici.</p> <p>f. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervalli di confidenza che comprendono sia benefici che danni e l'OIS non è raggiunto; numero di eventi <300.</p> <p>g. Non applicabile per la presenza di un solo studio</p> <p>h. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial è a rischio di bias alto per "allocation concealment" e per "performance e detection bias"</p> <p><i>Bibliografia</i></p> <p>1.DC, Zelman, TH, Brandon, DE, Jorenby, TB, Baker. Measures of affect and nicotine dependence predict differential response to smoking cessation treatments. <i>Journal of Consulting and Clinical Psychology</i>; 1992.</p> <p>2.Ahluwalia JS, McNagny SE, Clark WS. Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch. <i>Journal of General Internal Medicine</i>; 1998.</p> <p>3.S, Hand, S, Edwards, IA, Campbell, R, Cannings. Controlled trial of three weeks nicotine replacement treatment in hospital patients also given advice and support. <i>Thorax</i>; 2002.</p> <p>4.F, Ortega, A, Vellisco, E, Márquez, JL, López-Campos, A, Rodríguez, M, De, los, Angeles, Sánchez, al, et. Effectiveness of a cognitive orientation program with and without nicotine replacement therapy in stopping smoking in hospitalised patients. <i>Archivos de Bronconeumologia</i>; 2011.</p> <p>5.A, Molyneux, S, Lewis, U, Leivers, A, Anderton, M, Antoniak, A, Brackenridge, al, et. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. <i>Thorax</i>; 2003.</p> <p>6.P, Tønnesen, KL, Mikkelsen. Smoking cessation with four nicotine replacement regimes in a lung clinic. <i>European Respiratory Journal</i>; 2000.</p> <p>7.A, Tuisku, M, Salmela, P, Nieminen, T, Toljamo. Varenicline and nicotine patch therapies in young adults motivated to quit smoking: a randomized, placebo-controlled, prospective Studys. <i>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology</i>; 2016.</p> <p>8.SF, Lewis, TM, Piasecki, MC, Fiore, JE, Anderson, TB, Baker. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: A randomized clinical trial. <i>Preventive Medicine</i>; 1998.</p> <p>9.SE, Cummins, AC, Gamst, K, Brandstein, GB, Seymann, H, Klonoff-Cohen, CA, Kirby, al, et. Helping hospitalized smokers: a factorial RCT of nicotine patches and counseling. <i>American Journal of Preventive Medicine</i>; 2016.</p> <p>10.IA, Campbell, RJ, Prescott, SM, Tjeder-Burton. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. <i>Respiratory Medicine</i>; 1996.</p> <p>11.T, Mori, T, Shima, G, Yulchiro, M, Namiki, T, Hyachi. A clinical trial of nicotine chewing gum for smoking cessation [abstract 428]. 8th World Conference on Tobacco or Health; 1992; Buenos Aires, Argentina; 1992.</p> <p>12.IA, Campbell, RJ, Prescott, SM, Tjeder-Burton. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. <i>Respiratory Medicine</i>; 1991.</p> <p>13.Society, Research, Committee, of, the, British, Thoracic. Comparison of four methods of smoking withdrawal in patients with smoking related diseases. Report by a subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. <i>British Medical Journal (Clinical research ed.)</i>; 1983.</p> <p>14.FM, Hasan, SE, Zagarins, KM, Pischke, S, Saiyed, AM, Bettencourt, L, Beal, al, et. Hypnotherapy is more effective than nicotine replacement therapy for smoking cessation: results of a randomized controlled trial. <i>Complementary Therapies in Medicine</i>; 2014.</p> <p>15.ET, Moolchan, ML, Robinson, M, Ernst, JL, Cadet, WB, Pickworth, al, Heishman, SJ, et. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for treatment of adolescent tobacco addiction. <i>Pediatrics</i>; 2005.</p>	
--	--	--

	<p>16.CS, Scherphof, RJ, Van,den,Eijnden, RCME, Engels, WA, Vollebergh. Short-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i>; 2014.</p> <p>17.ED, Hotham, AL, Gilbert, ER, Atkinson. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. <i>Addictive Behaviors</i>; 2006.</p> <p>18.B, Kapur, R, Hackman, P, Selby, J, Klein, G, Koren. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i>; 2001.</p> <p>19.AAE, El-Mohandes, R, Windsor, S, Tan, D, Perry, M, Gantz, M, Kiely. A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers. <i>Maternal & Child Health Journal</i>; 2013.</p> <p>20.KI, Pollak, CA, Oncken, IM, Lipkus, BL, Peterson, GK, Swamy, PK, Pletsch, al, et. Effectiveness of adding nicotine replacement therapy to cognitive behavioural therapy for smoking cessation in pregnant smokers: the Baby Steps Trial. <i>Society for Research on Nicotine and Tobacco 13th Annual Meeting</i>; 2007 Feb 21-24; Austin, Texas; 2007.</p> <p>21.K, Wisborg, TB, Henriksen, LB, Jespersen, NJ, Secher. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. <i>Obstetrics & Gynecology</i>; 2000.</p> <p>22.I, Berlin, G, Grange, N, Jacob, ML, Tanguy. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. <i>BMJ</i>; 2014.</p> <p>23.T, Coleman, S, Cooper, JG, Thornton, MJ, Grainge, K, Watts, J, Britton, Smoking, et,al;, Nicotine, , Team, and,Pregnancy,(SNAP),Trial. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. <i>New England Journal of Medicine</i>; 2012.</p> <p>24.C, Oncken, E, Dornelas, J, Greene, H, Sankey, A, Glasmann, HR, Kranzler. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. <i>70th Annual Scientific Meeting of the College on Problems on Drug Dependence</i>; 2008 June 14-19; San Juan, Puerto Rico; 2008.</p> <p>25.C, Oncken, EA, Dornelas, CL, Kuo, HZ, Sankey, HR, Kranzler, EL, Mead, al, et. Randomized trial of nicotine inhaler for pregnant smokers. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM</i>; 2019.</p> <p>26.P, Tonnesen, K, Mikkelsen, L, Bremann. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. <i>Chest</i>; 2006.</p> <p>27.AM, Joseph, SM, Norman, LH, Ferry, AV, Prochazka, EC, Westman, BG, Steele, al, et. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1996.</p> <p>28.SM, Gallagher, PE, Penn, E, Schindler, W, Layne. A comparison of smoking cessation treatments for persons with schizophrenia and other serious mental illnesses. <i>Journal of Psychoactive Drugs</i>; 2007.</p>	
<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con Placebo/Nesun Trattamento	Rischi o con NRT			
Numero di persone con eventi avversi (palpitazioni e dolore toracico); Follow up: qualsiasi entro 6 mesi; Popolazione: Fumatori in generale	14 per 1.000	26 per 1.000 (19 a 35)	OR 1.88 (1.37 a 2.57)	11074 (15 RCT) ^{9,1} 0,11,12,13,1 4,15,16,17,1 8,19,20,21,2 2,23	⊕⊕○○ Bassa ^c
*Numero di persone con eventi avversi in giovani (<20 anni, qualsiasi evento); Popolazione: Fumatori giovani (età ≤ 20 anni)	Non sono stati riportati eventi avversi gravi. L' NRT è associato a un aumento di alcuni eventi avversi lievi: mal di gola, singhiozzo, eritema, prurito, dolore alla spalla / al braccio, mal di testa, tosse, sogni anormali e dolore muscolare.			385 (2 RCT) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d,e}
Numero di persone con eventi avversi (peso alla nascita < 2500g) in donne in gravidanza; Popolazione: Donne in gravidanza fumatrici	115 per 1.000	79 per 1.000 (45 a 138)	RR 0.69 (0.39 a 1.20)	2171 (7 RCT) ^{3,4} .5,6,7,8,24	⊕○○○ Molto bassa ^{b,f,g}
Numero di persone con eventi avversi (nascita pretermine, <37 settimana); Popolazione: Donne in gravidanza fumatrici	107 per 1.000	87 per 1.000 (63 a 119)	RR 0.81 (0.59 a 1.11)	2182 (7 RCT) ^{3,4} .5,6,7,8,24	⊕⊕○○ Bassa ^{b,f}

	<p><i>Spiegazioni</i></p> <p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: entrambi i trial sono a rischio di bias non chiaro in almeno un dominio</p> <p>b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervalli di confidenza che comprendono sia benefici che danni e l'OIS non è raggiunto; numero di eventi <300.</p> <p>c. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro di "random sequence generation", 7 a rischio non chiaro di "allocation concealment"; 4 a rischio non chiaro di "detection e performance bias"; 5 a rischio non chiaro di "attrition bias"</p> <p>d. Non applicabile</p> <p>e. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto; zero numero di eventi in totale e numerosità campionaria molto bassa</p> <p>f. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial a rischio non chiaro di "allocation concealment"; 2 trial ad alto rischio di performance e detection bias", 1 a rischio non chiaro di "reporting bias" e 1 ad alto rischio per "other bias"</p> <p>g. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I²=69%</p> <p><i>Bibliografia</i></p> <p>1.ET, Moolchan, ML, Robinson, M, Ernst, JL, Cadet, WB, Pickworth, al, Heishman,SJ,et. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for treatment of adolescent tobacco addiction. Pediatrics; 2005.</p> <p>2.CS, Scherphof, RJ, Van,den,Eijnden, RCME, Engels, WA, Vollebergh. Short-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial. Journal of Substance Abuse Treatment; 2014.</p> <p>3.AAE, El-Mohandes, R, Windsor, S, Tan, D, Perry, M, Gantz, M, Kiely. A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers. Maternal & Child Health Journal; 2013.</p> <p>4.K, Wisborg, TB, Henriksen, LB, Jespersen, NJ, Secher. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. Obstetrics & Gynecology; 2000.</p> <p>5.I, Berlin, G, Grange, N, Jacob, ML, Tanguy. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ; 2014.</p> <p>6.T, Coleman, S, Cooper, JG, Thornton, MJ, Grainge, K, Watts, J, Britton, Smoking, et,al;, Nicotine, , Team, and,Pregnancy,(SNAP),Trial. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. New England Journal of Medicine; 2012.</p> <p>7.C, Oncken, E, Dornelas, J, Greene, H, Sankey, A, Glasmann, HR, Kranzler. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. 70th Annual Scientific Meeting of the College on Problems on Drug Dependence; 2008 June 14-19; San Juan, Puerto Rico; 2008.</p> <p>8.C, Oncken, EA, Dornelas, CL, Kuo, HZ, Sankey, HR, Kranzler, EL, Mead, al, et. Randomized trial of nicotine inhaler for pregnant smokers. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM; 2019.</p>	
--	--	--

9. Tønnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnensen AB, Forchammer H, et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *New England Journal of Medicine*; 1988.

10. P, Wennike, T, Danielsson, B, Landfeldt, A, Westin, P, Tønnesen. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction*; 2003.

11. RA, Schnoll, F, Patterson, EP, Wileyto, DF, Heitjan, AE, Shields, DA, Asch, al, et. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*; 2010.

12. SG, Gourlay, A, Forbes, T, Marriner, D, Pethica, JJ, McNeil. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. *BMJ*; 1995.

13. P, Tønnesen, P, Paoletti, G, Gustavsson, MA, Russell, R, Saracci, A, Gulsvik, al, et. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: Results from the European CEASE trial. *European Respiratory Journal*; 1999.

14. C, Bullen, C, Howe, RB, Lin, M, Grigg, M, Laugesen, H, McRobbie, al, et. Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial. *Addiction*; 2010.

15. B, Brantmark, P, Ohlin, H, Westling. Nicotine-containing chewing gum as an anti-smoking aid. *Psychopharmacologia*; 1973.

16. CT, Bolliger, JP, Zellweger, T, Danielsson, X, Van, Biljon, A, Robidou, A, Westin, al, et. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ*; 2000.

17. G, Sutherland, JA, Stapleton, MAH, Russell, MJ, Jarvis, P, Hajek, M, Belcher, al, et. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet*; 1992.

18. NG, Schneider, R, Olmstead, FV, Mody, K, Doan, M, Franzon, ME, Jarvik, al, et. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction*; 1995.

19. AI, Hjalmarsen, M, Franzon, A, Westin, O, Wiklund. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine*; 1994.

20. J, Sønderskov, J, Olsen, S, Sabroe, L, Meillier, K, Overvad. Nicotine patches in smoking cessation: A randomized trial among over-the-counter customers in Denmark. *American Journal of Epidemiology*; 1997.

21. C, Oncken, J, Cooney, R, Feinn, H, Lando, HR, Kranzler. Transdermal nicotine for smoking cessation in postmenopausal women. *Addictive Behaviors*; 2007.

22. JT, Hays, GA, Croghan, KP, Offord, RD, Hurt, DR, Schroeder, TD, Wolter, al, et. Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: Results from randomized, double-blind, placebo-controlled and open label trials. *American Journal of Public Health*; 1999.

23. S, Shiffman, SG, Ferguson, KR, Strahs. Quitting by gradual smoking reduction using nicotine gum: a randomized controlled trial. *American Journal of Preventive Medicine*; 2009.

	24.KI, Pollak, CA, Oncken, IM, Lipkus, P, Lyna, GK, Swamy, PK, Pletsch, al, et. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. American Journal of Preventive Medicine; 2007.	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto NRT VS PLACEBO /NESSUN TRATTAMENTO, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <ul style="list-style-type: none"> -nella popolazione generale: alta -per sottogruppi di popolazione: <ul style="list-style-type: none"> · Ospedalizzata: moderata · Giovani (<20 anni): molto bassa · Donne in gravidanza: bassa · Persone con BPCO: alta · Persone con Malattie cardiovascolari: bassa · Persone con patologie psichiatriche: molto bassa <p>Gli esiti di sicurezza valutati hanno una qualità delle prove:</p> <ul style="list-style-type: none"> -nella popolazione generale: bassa -per sottogruppi di popolazione: <ul style="list-style-type: none"> · Ospedalizzata: molto bassa · Donne in gravidanza: bassa e molto bassa 	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori e le preferenze che le persone attribuiscono ai diversi esiti di un trattamento farmacologico.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per le persone trattate con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p>	

	<p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti: Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi) Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia -Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885 -Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338. -Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68 .</p>	
--	--	--

Bilancio degli effetti
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certezza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione Generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.55 (1.49 a 1.61)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>Palpitazioni e dolore toracico OR 1.88 (1.37 a 2.57)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td>Ospedalizzati</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.39 (1.24 a 1.55)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Giovani ≤ 20 anni</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.11 (0.48 a 2.58)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> <td>EA qualsiasi Non stimabile</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>Tasso di astinenza RR 2.60 (1.29 a 5.24)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patologie Cardiovascolari</td> <td>Tasso di astinenza RR 0.82 (0.51 a 1.30)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Disturbi Psichiatrici</td> <td>Tasso di astinenza RR 0.25 (0.03 a 2.17)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)	Popolazione Generale	Tasso di astinenza RR 1.55 (1.49 a 1.61)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Palpitazioni e dolore toracico OR 1.88 (1.37 a 2.57)	⊕⊕○○ BASSA	Ospedalizzati	Tasso di astinenza RR 1.39 (1.24 a 1.55)	⊕⊕⊕○ MODERATA	NR	NR	Giovani ≤ 20 anni	Tasso di astinenza RR 1.11 (0.48 a 2.58)	⊕○○○ MOLTO BASSA	EA qualsiasi Non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	BPCO	Tasso di astinenza RR 2.60 (1.29 a 5.24)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NR		Patologie Cardiovascolari	Tasso di astinenza RR 0.82 (0.51 a 1.30)	⊕⊕○○ BASSA	NR		Disturbi Psichiatrici	Tasso di astinenza RR 0.25 (0.03 a 2.17)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NR		
	BENEFICI		RISCHI																																							
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)																																						
Popolazione Generale	Tasso di astinenza RR 1.55 (1.49 a 1.61)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Palpitazioni e dolore toracico OR 1.88 (1.37 a 2.57)	⊕⊕○○ BASSA																																						
Ospedalizzati	Tasso di astinenza RR 1.39 (1.24 a 1.55)	⊕⊕⊕○ MODERATA	NR	NR																																						
Giovani ≤ 20 anni	Tasso di astinenza RR 1.11 (0.48 a 2.58)	⊕○○○ MOLTO BASSA	EA qualsiasi Non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA																																						
BPCO	Tasso di astinenza RR 2.60 (1.29 a 5.24)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NR																																							
Patologie Cardiovascolari	Tasso di astinenza RR 0.82 (0.51 a 1.30)	⊕⊕○○ BASSA	NR																																							
Disturbi Psichiatrici	Tasso di astinenza RR 0.25 (0.03 a 2.17)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NR																																							

Risorse necessarie
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	Si veda il Report di valutazione economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda il Report di valutazione economica	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	Si veda il Report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità 	La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.	

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una meta-analisi sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, 264ocioeco, 264ocioec, 264ocioeco o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto 264ocioeco, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>-Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>-Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al.,2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane</p>	<p>Gli studi inclusi che prendono in considerazione l'aderenza alla terapia</p>

<p>○ Non so</p>	<p>per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group. Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Accettabilità come aderenza al trattamento</p> <p>Mersha et al., 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Capacità psicologica. Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · Capacità Fisica. La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. <p>Inoltre</p> <ul style="list-style-type: none"> · L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · Alcuni studi mostrano che i partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · Costi. Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · Rete sociale. Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. <p>McCarthy ET AL.,2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto (n = 241), Vareniclina (n = 424) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca (n = 421), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.</p> <p>Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza, erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p>	<p>farmacologica come indicatore di accettabilità hanno spesso una durata di 6-8 settimane, inferiore alle comuni terapie farmacologiche. Inoltre spesso l'aderenza al trattamento è autoriferita dal fumatore.</p>
-----------------	---	---

	<p>Merscha et al.,2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati (n=16). L'analisi 266ondotta sugli studi RCT (n=4) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra I partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra I partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia -Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629. -Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. International J environmental research and public health 2020;17 -Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
--	--	--

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento. <p>Bibliografia</p>	

	van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilment e no	Probabilmente si	Si		Vari a	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Vari a	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Vari a	Non so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
Valori	Important e incertezza o variabilità	Probabilment e importante incertezza o variabilità	Probabilment e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilment e a favore dell'intervent o	A favore dell'intervent o	Vari a	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrelevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Vari a	Non so
qualita' delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilment e a favore dell'intervent o	A favore dell'intervent o	Vari a	Nessun o studio incluso
Equita'	Riduce l'equità	Probabilment e riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilment e aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Vari a	Non so
Accettabilità	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Vari a	Non so
Fattibilità	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Vari a	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
---	--	--	---	---

		confronto		
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la terapia sostitutiva con nicotina (NRT) rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione forte basata su una qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità alta nei pazienti con BPCO, da evidenze di qualità moderata nei pazienti ospedalizzati, di qualità bassa in quelli con patologia cardiovascolare e nelle donne in gravidanza e molto bassa in pazienti psichiatrici, per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi). Nelle donne in gravidanza la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità bassa e molto bassa per quanto riguarda gli effetti indesiderabili (basso peso alla nascita e nascita pretermine).

Considerazioni per l'implementazione

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della NRT sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di NRT, il personale sanitario dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, preferenza per la tipologia di formulazione, possibili effetti indesiderati attesi, livelli di ansia o depressione, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della NRT rivolti al personale sanitario (anche non medico, come infermieri, farmacisti, fisioterapisti ed altri tecnici sanitari), la divulgazione nella popolazione generale della NRT e la disponibilità della NRT nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con NRT dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati e della tipologia di NRT utilizzata. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla NRT sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la NRT rispetto al placebo/nessun trattamento?

Autori: Saulle R., Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	NRT	placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)		

Numero di persone astinenti, popolazione generale

133 ^{1,133}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	5574/32918 (16.9%)	3315/31722 (10.5%)	RR 1.55 (1.49 a 1.61)	57 più per 1.000 (da 51 più a 64 più)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRITICO
----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------------	--------------------	------------------------------	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti, persone ospedalizzate

13 ^{2,9,10,13,14,35,37,51,74,77,95,124,127}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	575/3103 (18.5%)	482/3934 (12.3%)	RR 1.39 (1.24 a 1.55)	48 più per 1.000 (da 29 più a 67 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	--	----------------------	---------

Numero di persone astinenti, giovani ≤ 20 anni

2 ^{1,134}	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	17/216 (7.9%)	10/169 (5.9%)	RR 1.11 (0.48 a 2.58)	7 più per 1.000 (da 31 meno a 93 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	--	---------------------	---------

*Numero di persone astinenti durante la gravidanza

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riprodu cibilità dei risultati	Mancan za di generaliz zabilità	Imprec isione	Ulterior i conside razioni	NRT	placebo/ Nessun Trattame nto	Rela tivo (95 % CI)	Asso luto (95 % CI)		
9 4,5,6,133,135,136,137,138,139	studi rando mizzati	serio ^d	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	150/1203 (12.5%)	103/1133 (9.1%)	RR 1.37 (1.08 a 1.74)	34 più per 1.000 (da 7 più a 67 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

***Numero di persone astinenti, persone con BPCO**

1 ²⁰	studi rando mizzati	non importante	non importante ^g	non importante	non importante	nessuno	26/185 (14.1%)	10/185 (5.4%)	RR 2.60 (1.29 a 5.24)	86 più per 1.000 (da 16 più a 229 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
-----------------	---------------------	----------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	-------------------	------------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Numero di persone astinenti, persone con comorbidità cardiovascolare

1 ⁵⁵	studi rando mizzati	non importante	non importante ^g	non importante	molto serio ^c	nessuno	29/294 (9.9%)	35/290 (12.1%)	RR 0.82 (0.51 a 1.30)	22 meno per 1.000 (da 59 meno a 36 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
-----------------	---------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	------------------	-------------------	---------------------------------	---	---------------	---------

Numero di persone astinenti, persone con disturbi psichiatrici

1 ⁶⁶	studi rando mizzati	serio ^h	non importante ^g	non importante	molto serio ^c	nessuno	1/60 (1.7%)	4/60 (6.7%)	RR 0.25 (0.03 a 2.17)	50 meno per 1.000 (da 65 meno a 78 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	---------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi (palpitazioni e dolore toracico); popolazione: generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	NRT	placebo/ Nessuno Trattamento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)		
15 3,25,26,27,39,49,81,140,141,142,143,144,145,146,147	studi randomizzati	serio ⁱ	non importanti	non importanti	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto	165/673 (2.5%)	62/4401 (1.4%)	OR 1.88 (1.37 a 2.57)	12 più per 1.000 (da 5 più a 21 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Numero di persone con qualsiasi evento avverso, giovani <20 anni

2 ^{1,134}	studi randomizzati	serio ^b	non importanti ^j	non importanti	molto serio ^k	nessuno	Non sono stati riportati eventi avversi gravi. L' NRT è associato a un aumento di alcuni eventi avversi lievi: mal di gola, singhiozzo, eritema, prurito, dolore alla spalla / al braccio, mal di testa, tosse, sogni anormali e dolore muscolare.			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	--	--	--	---------------------	---------

Numero di donne in gravidanza con eventi avversi (peso alla nascita < 2500g)

7 ^{4,5,6,12,137,138,139}	studi randomizzati	serio ^l	serio ^m	non importante	serio ^f	nessuno	111/110 (10.0%)	122/1061 (11.5%)	RR 0.69 (0.39 a 1.20)	36 meno per 1.000 (da 70 meno a 23 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	------------------	------------------------------	--	---------------------	---------

Numero di donne in gravidanza con eventi avversi (nascita pretermine, <37 settimana)

7 ^{4,5,6,12,137,138,139}	studi randomizzati	serio ^l	non importante	non importante	serio ^f	nessuno	104/1120 (9.3%)	114/1062 (10.7%)	RR 0.81 (0.59 a 1.11)	20 meno per 1.000 (da 44 meno a 12 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
-----------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	------------------	------------------------------	--	---------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro di "random sequence generation", 7 a rischio non chiaro e 1 a rischio alto di "allocation concealment"; 5 a rischio non chiaro e 5 ad alto rischio di "detection e performance bias"; 7 a rischio non chiaro di "attrition bias" e 1 trial a rischio non chiaro e 1 a rischio alto di "other bias"

b. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: entrambi i trial sono a rischio di bias non chiaro in almeno un dominio

- c. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampi intervalli di confidenza che comprendono sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni e l'OIS non è raggiunto; numero di eventi < 100 in totale
- d. Abbassato di 2 livelli per rischio di bias serio: sono state trovate differenze significative nella stima dell'effetto nel confronto tra gli studi giudicati a basso o a rischio non chiaro rispetto ai tre studi giudicati ad alto rischio di bias (P = 0.008).
- e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: 253 eventi in totale (300 - 400 raccomandati per gli esiti dicotomici) e intervallo di confidenza che va di minimi a considerevoli benefici clinici.
- f. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervalli di confidenza che comprendono sia benefici che danni e l'OIS non è raggiunto; numero di eventi <300.
- g. Non applicabile per la presenza di un solo studio
- h. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial è a rischio di bias alto per "allocation concealment" e per "performance e detection bias"
- i. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro di "random sequence generation", 7 a rischio non chiaro di "allocation concealment"; 4 a rischio non chiaro di "detection e performance bias"; 5 a rischio non chiaro di "attrition bias"
- j. Non applicabile
- k. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto; zero numero di eventi in totale e numerosità campionaria molto bassa
- l. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial a rischio non chiaro di "allocation concealment"; 2 trial ad alto rischio di performance e detection bias", 1 a rischio non chiaro di "reporting bias" e 1 ad alto rischio per "other bias"
- m. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I²=69%

Bibliografia

1. ET, Moolchan, ML, Robinson, M, Ernst, JL, Cadet, WB, Pickworth, al, Heishman, SJ, et. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for treatment of adolescent tobacco addiction. Pediatrics; 2005.
2. Ahluwalia JS, McNagny SE, Clark WS. Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch. Journal of General Internal Medicine; 1998.
3. Tønnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnersen AB, Forchammer H, et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. New England Journal of Medicine; 1988.
4. K, Wisborg, TB, Henriksen, LB, Jespersen, NJ, Secher. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. Obstetrics & Gynecology; 2000.
5. T, Coleman, S, Cooper, JG, Thornton, MJ, Grainge, K, Watts, J, Britton, Smoking, et, al,; Nicotine, , Team, and, Pregnancy, (SNAP), Trial. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. New England Journal of Medicine; 2012.
6. C, Oncken, E, Dornelas, J, Greene, H, Sankey, A, Glasmann, HR, Kranzler. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. 70th Annual Scientific Meeting of the College on Problems on Drug Dependence; 2008 June 14-19; San Juan, Puerto Rico; 2008.
7. G, Heydari, F, Talischi, E, Batmanghelidj, MR, Pajoo, A, Boroomand, M, Zamani, al, et. Dual addictions, parallel treatments: Nicotine replacement therapy for patients receiving methadone treatment in the Islamic Republic of Iran. La Revue de Santé de la Méditerranée Orientale / al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit (Eastern Mediterranean Health Journal); 2013.
8. MD, Stein, CM, Caviness, ME, Kurth, D, Audet, J, Olson, BJ, Anderson. Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: A randomized clinical trial. Drug and Alcohol Dependence; 2013.
9. FM, Hasan, SE, Zagarins, KM, Pischke, S, Saiyed, AM, Bettencourt, L, Beal, al, et. Hypnotherapy is more effective than nicotine replacement therapy for smoking cessation: results of a randomized controlled trial. Complementary Therapies in Medicine; 2014.
10. S, Hand, S, Edwards, IA, Campbell, R, Cannings. Controlled trial of three weeks nicotine replacement treatment in hospital patients also given advice and support. Thorax; 2002.
11. HU, Wittchen, E, Hoch, J, Klotsche, S, Muehlig. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. International Journal of Methods in Psychiatric Research; 2011.
12. KI, Pollak, CA, Oncken, IM, Lipkus, P, Lyna, GK, Swamy, PK, Pletsch, al, et. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. American Journal of Preventive Medicine; 2007.
13. F, Ortega, A, Vellisco, E, Márquez, JL, López-Campos, A, Rodríguez, M, De los, Ángeles, Sánchez, al, et. Effectiveness of a cognitive orientation program with and without nicotine replacement therapy in stopping smoking in hospitalised patients. Archivos de Bronconeumologia; 2011.

14. A, Molyneux, S, Lewis, U, Leivers, A, Anderton, M, Antoniak, A, Brackenridge, al, et. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax*; 2003.
15. E, Kralikova, JT, Kozak, T, Rasmussen, G, Gustavsson, J, Le,Houezec. Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health*; 2009.
16. AL, Graham, GD, Papandonatos, S, Cha, B, Erar, MS, Amato, NK, Cobb, al, et. Improving adherence to smoking cessation treatment: Intervention effects in a web-based randomized trial. *Nicotine & Tobacco Research*; 2017.
17. D, Johns. Randomised controlled trial comparing nicotine replacement therapy (nrt) and counselling on smoking cessation in patients prone to lung cancer using bed font micro-smokerlyzer. *International MASCC/ISOO Symposium: Supportive Care in Cancer*; 2017; USA; 2017.
18. P, Tønnesen, H, Lauri, R, Perfekt, K, Mann, A, Batra. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double blind trial. *European Respiratory Journal*; 2012.
19. M, Wallstrom, F, Nilsson, JM, Hirsch. A randomized double-blind placebo-controlled clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction*; 2000.
20. P, Tonnesen, K, Mikkelsen, L, Bremann. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest*; 2006.
21. S, Shiffman, CM, Dresler, P, Hajek, SJ, Gilbert, DA, Targett, KR, Strahs. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*; 2002.
22. ED, Glover, PN, Glover, M, Franzon, CR, Sullivan, CC, Cerullo, RM, Howell, al, et. A comparison of a nicotine sublingual tablet and placebo for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research*; 2002.
23. D, Fraser, K, Kobinsky, SS, Smith, J, Kramer, WE, Theobald, TB, Baker. Five population-based interventions for smoking cessation: a MOST trial. *Translational Behavioral Medicine*; 2014.
24. B, Dautzenberg, F, Ruff, M, Vaucher, P, Maillon, N, Jacob, JL, Kienzler, al, et. First demonstration of the good efficacy/safety ratio of Nicotinell® 1mg Lozenge (NL 1mg), a new form of nicotine substitution, by randomised clinical trial. *European Respiratory Journal*; 2001.
25. G, Sutherland, JA, Stapleton, MAH, Russell, MJ, Jarvis, P, Hajek, M, Belcher, al, et. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet*; 1992.
26. NG, Schneider, R, Olmstead, FV, Mody, K, Doan, M, Franzon, ME, Jarvik, al, et. Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction*; 1995.
27. AI, Hjalmarson, M, Franzon, A, Westin, O, Wiklund. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine*; 1994.
28. T, Blondal, M, Franzon, A, Westin. A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *European Respiratory Journal*; 1997.
29. P, Tønnesen, J, Norregaard, K, Mikkelsen, S, Jorgensen, F, Nilsson. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA*; 1993.
30. NG, Schneider, R, Olmstead, F, Nilsson, FV, Mody, M, Franzon, K, Doan. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo controlled trial. *Addiction*; 1996.
31. SJ, Leischow, F, Nilsson, M, Franzon, A, Hill, P, Otte, EP, Merikle. Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *American Journal of Health Behavior*; 1996.
32. A, Hjalmarson, F, Nilsson, L, Sjöström, O, Wiklund. The nicotine inhaler in smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*; 1997.
33. EC, Westman, ED, Levin, JE, Rose. The nicotine patch in smoking cessation. A randomized trial with telephone counseling. *Archives of Internal Medicine*; 1993.
34. KD, Ward, T, Asfar, R, Al,Ali, S, Rastam, MW, Weg, T, Eissenberg, al, et. Randomized trial of the effectiveness of combined behavioral/pharmacological smoking cessation treatment in Syrian primary care clinics. *Addiction (Abingdon, England)*; 2013.
35. P, Tønnesen, KL, Mikkelsen. Smoking cessation with four nicotine replacement regimes in a lung clinic. *European Respiratory Journal*; 2000.
36. P, Tønnesen, J, Norregaard, K, Simonsen, U, Sawe. A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1991.
37. A, Tuisku, M, Salmela, P, Nieminen, T, Toljamo. Varenicline and nicotine patch therapies in young adults motivated to quit smoking: a randomized, placebo-controlled, prospective Studys. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*; 2016.

38. Group, Transdermal,Nicotine,Study. Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. Transdermal Nicotine Study Group. *JAMA*; 1991.
39. J, Sønderskov, J, Olsen, S, Sabroe, L, Meillier, K, Overvad. Nicotine patches in smoking cessation: A randomized trial among over-the-counter customers in Denmark. *American Journal of Epidemiology*; 1997.
40. JA, Stapleton, MAH, Russell, C, Feyerabend, SM, Wiseman, G, Gustavsson, U, Sawe, al, et. Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction*; 1995.
41. CS, Scherphof, RJJM, Van,den,Eijnden, RCME, Engels, WAM, Vollebergh. Long-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: A randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*; 2014.
42. DPL, Sachs, U, Sawe, SJ, Leischow. Effectiveness of a 16-hour transdermal nicotine patch in a medical practice setting, without intensive group counseling. *Archives of Internal Medicine*; 1993.
43. RL, Richmond, K, Harris, A, De,Almeida,Neto. The transdermal nicotine patch: results of a randomised placebo-controlled trial. *Medical Journal of Australia*; 1994.
44. H, Prapavessis, L, Cameron, JC, Baldi, S, Robinson, K, Borrie, T, Harper, al, et. The effects of exercise and nicotine replacement therapy on smoking rates in women. *Addictive Behaviors*; 2007.
45. ME, Piper, SS, Smith, TR, Schlam, MC, Fiore, DE, Jorenby, D, Fraser, al, et. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Archives of General Psychiatry*; 2009.
46. RP, Perng, WC, Hsieh, YM, Chen, CC, Lu, SJ, Chiang. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of transdermal nicotine patch for smoking cessation. *Journal of the Formosan Medical Association*; 1998.
47. P, Paoletti, E, Fornai, F, Maggiorelli, R, Puntoni, G, Viegi, L, Carrozzi, al, et. Importance of baseline cotinine plasma values in smoking cessation: results from a double blind study with nicotine patch. *European Respiratory Journal*; 1996.
48. UB, Otero, CA, Perez, M, Szklo, GA, Esteves, MM, dePinho, AS, Szklo, al, et. Randomized clinical trial: effectiveness of the cognitive-behavioral approach and the use of nicotine replacement transdermal patches for smoking cessation among adults in Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saude Publica*; 2006.
49. C, Oncken, J, Cooney, R, Feinn, H, Lando, HR, Kranzler. Transdermal nicotine for smoking cessation in postmenopausal women. *Addictive Behaviors*; 2007.
50. NCT00534404. . iQuit Smoking: a randomized trial of internet access to nicotine patches. clinicaltrials.gov/show/NCT00534404; (first received 24 September 2007).
51. SF, Lewis, TM, Piasecki, MC, Fiore, JE, Anderson, TB, Baker. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: A randomized clinical trial. *Preventive Medicine*; 1998.
52. C, Lerman, RA, Schnoll, Jr, Hawk,LW, P, Cinciripini, TP, George, EP, Wileyto, al, et. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*; 2015.
53. M, Kornitzer, M, Boutsen, M, Dramaix, J, Thijs, G, Gustavsson. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Preventive Medicine*; 1995.
54. JD, Killen, SP, Fortmann, L, Davis, A, Varady. Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1997.
55. AM, Joseph, SM, Norman, LH, Ferry, AV, Prochazka, EC, Westman, BG, Steele, al, et. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *New England Journal of Medicine*; 1996.
56. DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1999.
57. Group, Imperial,Cancer,Research,Fund,General,Practice,research. Randomised trial of nicotine patches in general practice: results at one year.. *BMJ*; 1994.
58. RD, Hurt, LC, Dale, PA, Fredrickson, CC, Caldwell, GA, Lee, KP, Offord, al, et. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up: One-year outcome and percentage of nicotine replacement. *JAMA*; 1994.
59. RD, Hurt, GG, Lauger, KP, Offord, TE, Kottke, LC, Dale. Nicotine-replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch-a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*; 1990.
60. JR, Hughes, P, Novy, DK, Hatsukami, J, Jensen, PW, Callas. Efficacy of nicotine patch in smokers with a history of alcoholism. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*; 2003.
61. JR, Hughes, GR, Lesmes, DK, Hatsukami, RL, Richmond, E, Lichtenstein, DE, Jorenby, al, et. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation?. *Nicotine & Tobacco Research*; 1999.

62. G, Heydari, F, Talischi, SF, Tafti, MR, Masjedi. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 2012.
63. JT, Hays, IT, Croghan, KP, Offord, RD, Hurt, DR, Schroeder, TD, Wolter, al, et. Over the counter 22mg nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized double-blind placebo-controlled and open label trials. Society for Research on Nicotine and Tobacco 5th Annual Meeting; 1999; San Diego, CA, USA; 1999.
64. D, Glavas, Z, Rumboldt. Smoking cessation using the transdermal nicotine system. *Lijecnicki Vjesnik*; 2003.
65. D, Glavas, M, Rumboldt, Z, Rumboldt. Smoking cessation with nicotine replacement therapy among health care workers: randomized double-blind study. *Croatian Medical Journal*; 2003.
66. SM, Gallagher, PE, Penn, E, Schindler, W, Layne. A comparison of smoking cessation treatments for persons with schizophrenia and other serious mental illnesses. *Journal of Psychoactive Drugs*; 2007.
67. MC, Fiore, SL, Kenford, DE, Jorenby, DW, Wetter, SS, Smith, TB, Baker. Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. *Chest*; 1994.
68. T, Abelin, R, Ehram, A, Buhler-Reichert, PR, Imhof, P, Muller, A, Thommen, al, et. Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*; 1989.
69. RE, Ehram, A, Buhler, P, Muller, D, Mauli, PM, Schumacher, H, Howald, al, et. Weaning of young smokers using a transdermal nicotine patch. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis*; 1991.
70. M, Davidson, M, Epstein, R, Burt, C, Schaefer, G, Whitworth, A, McDonald. Efficacy and safety of an over-the-counter transdermal nicotine patch as an aid for smoking cessation. *Archives of Family Medicine*; 1998.
71. D, Daughton, J, Susman, M, Sitorius, S, Belenky, T, Millatmal, R, Nowak, al, et. Transdermal nicotine therapy and primary care. Importance of counseling, demographic, and participant selection factors on 1-year quit rates. The Nebraska Primary Practice Smoking Cessation Trial Group. *Archives of Family Medicine*; 1998.
72. DM, Daughton, SA, Heatley, JJ, Prendergast, D, Causey, M, Knowles, CN, Rolf, al, et. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Internal Medicine*; 1991.
73. JA, Cunningham, V, Kushnir, P, Selby, RF, Tyndale, L, Zawertailo, ST, Leatherdale. Effect of mailing nicotine patches on tobacco cessation among adult smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*; 2016.
74. SE, Cummins, AC, Gamst, K, Brandstein, GB, Seymann, H, Klonoff-Cohen, CA, Kirby, al, et. Helping hospitalized smokers: a factorial RCT of nicotine patches and counseling. *American Journal of Preventive Medicine*; 2016.
75. PM, Cinciripini, LG, Cinciripini, A, Wallfisch, W, Haque. Behavior therapy and the transdermal nicotine patch: Effects on cessation outcome, affect, and coping. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1996.
76. G, Buchkremer, H, Bents, E, Minneker, K, Opitz. Long-term effects of a combination of transdermal nicotine administration with behavior therapy for smoking cessation. *Nervenarzt*; 1988.
77. IA, Campbell, RJ, Prescott, SM, Tjeder-Burton. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respiratory Medicine*; 1996.
78. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
79. RS, Villa, ABD, Alvarez, JRF, Hermida. Effectiveness of a multicomponent program to quit smoking with and without nicotine chewing gum. *Psicologia Conductual*; 1999.
80. DC, Zelman, TH, Brandon, DE, Jorenby, TB, Baker. Measures of affect and nicotine dependence predict differential response to smoking cessation treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1992.
81. S, Shiffman, SG, Ferguson, KR, Strahs. Quitting by gradual smoking reduction using nicotine gum: a randomized controlled trial. *American Journal of Preventive Medicine*; 2009.
82. N, Segnan, A, Ponti, RN, Battista, C, Senore, S, Rosso, SH, Shapiro, al, et. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes and Control*; 1991.
83. NG, Schneider, ME, Jarvik, AB, Forsythe, LL, Read, ML, Elliott, A, Schweiger. Nicotine gum in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addictive Behaviors*; 1983.
84. MA, Russell, R, Merriman, J, Stapleton, W, Taylor. Effect of nicotine chewing gum as an adjunct to general practitioner's advice against smoking. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*; 1983.

85. P, Roto, A, Ojala, K, Sundman, K, Jokinen, R, Peltomaki. Nicotine gum and withdrawal from smoking. Suomen Laakarilehti; 1987.
86. RL, Richmond, RJ, Makinson, LA, Kehoe, AA, Giugni, IW, Webster. One-year evaluation of three smoking cessation interventions administered by general practitioners. Addictive Behaviors; 1993.
87. P, Puska, S, Bjorkqvist, K, Koskela. Nicotine-containing chewing gum in smoking cessation: a double blind trial with half year follow-up. Addictive Behaviors; 1979.
88. PL, Pirie, CM, McBride, WL, Hellerstedt, RW, Jeffery, DK, Hatsukami, S, Allen, al, et. Smoking cessation in women concerned about weight. American Journal of Public Health; 1992.
89. AR, Page, DJ, Walters, RP, Schlegel, JA, Best. Smoking cessation in family practice: the effects of advice and nicotine chewing gum prescription. Addictive Behaviors; 1986.
90. JK, Ockene, J, Kristeller, R, Goldberg, TL, Amick, PS, Pekow, D, Hosmer, al, et. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. Journal of General Internal Medicine; 1991.
91. R, Niaura, DB, Abrams, WG, Shadel, DJ, Rohsenow, PM, Monti, AD, Sirota. Cue exposure treatment for smoking relapse prevention: A controlled clinical trial. Addiction; 1999.
92. R, Niaura, MG, Goldstein, DB, Abrams. Matching high and low-dependence smokers to self-help treatment with or without nicotine replacement. Preventive Medicine; 1994.
93. M, Nebot, C, Cabezas. Does nurse counseling or offer of nicotine gum improve the effectiveness of physician smoking-cessation advice?. Family Practice Research Journal; 1992.
94. M, Nakamura, J, Saito, A, Oshima, M, Miyamoto, A, Matushita, S, Endo. Effect of nicotine chewing gun in smoking cessation classes. The Global War. Proceedings of the 7th World Conference on Tobacco and Health; 1990; Perth, Western Australia; 1990.
95. T, Mori, T, Shima, G, Yulchiro, M, Namiki, T, Hyachi. A clinical trial of nicotine chewing gum for smoking cessation [abstract 428]. 8th World Conference on Tobacco or Health; 1992; Buenos Aires, Argentina; 1992.
96. PG, McGovern, HA, Lando. An assessment of nicotine gum as an adjunct to Freedom from Smoking cessation clinics. Addictive Behaviors; 1992.
97. RE, Malcolm, RW, Sillett, JA, Turner, KP, Ball. The use of nicotine chewing gum as an aid to stopping smoking. Psychopharmacology Series; 1980.
98. T, Salvador, Llivina, D, Marin, Tuya, J, Gonzalez, Quintana, C, Iniesta, Torres, E, Castellvi, Barrera, C, Muriana, Saez, al, et. Treatment of smoking: efficacy of the use of nicotine chewing gum. Double-blind study. Medicina Clinica Barcelona; 1988.
99. JD, Killen, SP, Fortmann, B, Newman, A, Varady. Evaluation of a treatment approach combining nicotine gum with self-guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. Journal of Consulting and Clinical Psychology; 1990.
100. JD, Killen, N, Maccoby, CB, Taylor. Nicotine gum and self-regulation training in smoking relapse prevention. Behavior Therapy; 1984.
101. EJ, Jensen, E, Schmidt, B, Pedersen, R, Dahl. Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. Influence of smoking history. Psychopharmacology (Berl); 1991.
102. MJ, Jarvis, M, Raw, MAH, Russell, C, Feyerabend. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. British Medical Journal; 1982.
103. K, Jamrozik, G, Fowler, M, Vessey, N, Wald. Placebo controlled trial of nicotine chewing gum in general practice. British Medical Journal; 1984.
104. JR, Hughes, SW, Gust, RM, Keenan, JW, Fenwick. Effect of dose on nicotine's reinforcing, withdrawal-suppression and self-reported effects. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; 1990.
105. JR, Hughes, SW, Gust, RM, Keenan, JW, Fenwick, ML, Healey. Nicotine vs placebo gum in general medical practice. JAMA; 1989.
106. D, Huber. Combined and separate treatment effects of nicotine chewing gum and self-control method. Pharmacopsychiatry; 1988.
107. AI, Hjalmarsen. Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. JAMA; 1984.
108. N, Herrera, R, Franco, L, Herrera, A, Partidas, R, Rolando, KO, Fagerström. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double-blind placebo-controlled trial within a behavior modification support program. Chest; 1995.
109. JM, Harackiewicz, LW, Blair, C, Sansone, JA, Epstein, RN, Stuchell. Nicotine gum and self-help manuals in smoking cessation: an evaluation in a medical context. Addictive Behaviors; 1988.

110. SM, Hall, RF, Muñoz, VI, Reus, KL, Sees, C, Duncan, GL, Humfleet, al, et. Mood management and nicotine gum in smoking treatment - a therapeutic contact and placebo-controlled study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1996.
111. SM, Hall, CD, Tunstall, D, Ginsberg, NL, Benowitz, RT, Jones. Nicotine gum and behavioral treatment: a placebo controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1987.
112. SM, Hall, C, Tunstall, D, Rugg, R, Jones, N, Benowitz. Nicotine gum and behavioral treatment in smoking cessation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1985.
113. J, Gross, J, Johnson, L, Sigler, ML, Stitzer. Dose effects of nicotine gum. *Addictive Behaviors*; 1995.
114. JR, Gilbert, DM, Wilson, JA, Best, DW, Taylor, EA, Lindsay, J, Singer, al, et. Smoking cessation in primary care. A randomized controlled trial of nicotine-bearing chewing gum. *Journal of Family Practice*; 1989.
115. AJ, Garvey, T, Kinnunen, BL, Nordstrom, CH, Utman, K, Doherty, B, Rosner, al, et. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research*; 2000.
116. C, Quílez, García, L, Hernando, Arizaleta, A, Rubio, Díaz, EJ, Granero, Fernández, MA, Vila, Coll, JSO, Estruch, Riba. Double-blind study of the efficacy of nicotine chewing gum for smoking cessation in the primary care setting. *Atencion Primaria*; 1989.
117. SP, Fortmann, JD, Killen. Nicotine gum and self-help behavioral treatment for smoking relapse prevention - results from a trial using population-based recruitment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1995.
118. WM, Fee, MJ, Stewart. A controlled trial of nicotine chewing gum in a smoking withdrawal clinic. *Practitioner*; 1982.
119. KO, Fagerström. Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physician-based smoking cessation. *Preventive Medicine*; 1984.
120. KO, Fagerström. A comparison of psychological and pharmacological treatment in smoking cessation. *Journal of Behavioral Medicine*; 1982.
121. F, Clavel-Chapelon, C, Paoletti, S, Benhamou. A randomised 2 x 2 factorial design to evaluate different smoking cessation methods. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*; 1992.
122. TV, Cooper, RC, Klesges, MW, Debon, SM, Zbikowski, KC, Johnson, LH, Clemens. A placebo controlled randomized trial of the effects of phenylpropanolamine and nicotine gum on cessation rates and postcessation weight gain in women. *Addictive Behaviors*; 2005.
123. F, Clavel, S, Benhamou, A, Company, Huertas, R, Flamant. Helping people to stop smoking: randomised comparison of groups being treated with acupuncture and nicotine gum with control group. *British Medical Journal*; 1985.
124. IA, Campbell, RJ, Prescott, SM, Tjeder-Burton. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respiratory Medicine*; 1991.
125. IA, Campbell, E, Lyons, R, Prescott. Do nicotine chewing-gum and postal encouragement add to doctors' advice. *Practitioner*; 1987.
126. T, Blondal. Controlled trial of nicotine polacrilex gum with supportive measures. *Archives of Internal Medicine*; 1989.
127. Society, Research, Committee, of, the, British, Thoracic. Comparison of four methods of smoking withdrawal in patients with smoking related diseases. Report by a subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*; 1983.
128. W, Areechon, J, Punnotok. Smoking cessation through the use of nicotine chewing gum: a double-blind trial in Thailand. *Clinical Therapeutics*; 1988.
129. JS, Ahluwalia, K, Okuyemi, N, Nollen, WS, Choi, H, Kaur, K, Pulvers, al, et. The effects of nicotine gum and counseling among African American light smokers: a 2 x 2 factorial design. *Addiction*; 2006.
130. S, Shiffman, CM, Dresler, JM, Rohay. Successful treatment with a nicotine lozenge of smokers with prior failure in pharmacological therapy. *Addiction*; 2004.
131. NG, Schneider, ME, Jarvik. Nicotine gum vs. placebo gum: comparisons of withdrawal symptoms and success rates. *NIDA Research Monograph*; 1985.
132. CS, Scherphof, RJJM, Van, den, Eijnden, RCME, Engels, WAM, Vollebergh. Long-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*; 2014.
133. KI, Pollak, CA, Oncken, IM, Lipkus, BL, Peterson, GK, Swamy, PK, Pletsch, al, et. Effectiveness of adding nicotine replacement therapy to cognitive behavioural therapy for smoking cessation in pregnant smokers: the Baby Steps Trial. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 13th Annual Meeting*; 2007 Feb 21-24; Austin, Texas; 2007.
134. CS, Scherphof, RJ, Van, den, Eijnden, RCME, Engels, WA, Vollebergh. Short-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial. *Journal of Substance Abuse Treatment*; 2014.

135. ED, Hotham, AL, Gilbert, ER, Atkinson. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. *Addictive Behaviors*; 2006.
136. B, Kapur, R, Hackman, P, Selby, J, Klein, G, Koren. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*; 2001.
137. AAE, El-Mohandes, R, Windsor, S, Tan, D, Perry, M, Gantz, M, Kiely. A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers. *Maternal & Child Health Journal*; 2013.
138. I, Berlin, G, Grange, N, Jacob, ML, Tanguy. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ*; 2014.
139. C, Oncken, EA, Dornelas, CL, Kuo, HZ, Sankey, HR, Kranzler, EL, Mead, al, et. Randomized trial of nicotine inhaler for pregnant smokers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*; 2019.
140. P, Wennike, T, Danielsson, B, Landfeldt, A, Westin, P, Tønnesen. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction*; 2003.
141. RA, Schnoll, F, Patterson, EP, Wileyto, DF, Heitjan, AE, Shields, DA, Asch, al, et. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*; 2010.
142. SG, Gourlay, A, Forbes, T, Marriner, D, Pethica, JJ, McNeil. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. *BMJ*; 1995.
143. P, Tønnesen, P, Paoletti, G, Gustavsson, MA, Russell, R, Saracci, A, Gulsvik, al, et. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: Results from the European CEASE trial. *European Respiratory Journal*; 1999.
144. C, Bullen, C, Howe, RB, Lin, M, Grigg, M, Laugesen, H, McRobbie, al, et. Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial. *Addiction*; 2010.
145. B, Brantmark, P, Ohlin, H, Westling. Nicotine-containing chewing gum as an anti-smoking aid. *Psychopharmacologia*; 1973.
146. CT, Bolliger, JP, Zellweger, T, Danielsson, X, Van,Biljon, A, Robidou, A, Westin, al, et. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ*; 2000.
147. JT, Hays, GA, Croghan, KP, Offord, RD, Hurt, DR, Schroeder, TD, Wolter, al, et. Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: Results from randomized, double-blind, placebo-controlled and open label trials. *American Journal of Public Health*; 1999.

Evidence to Decision Framework (vareniclina vs placebo o nessun trattamento)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la vareniclina rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	vareniclina
CONFRONTO:	placebo/Nessun Trattamento
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con placebo/n essun trattamento	Rischi o con vareniclina			
*Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita); Popolazione: Fumatori in generale	111 per 1.000	250 per 1.000 (230 a 271)	RR 2.24 (2.06 a 2.43)	1262 (27 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Numero di persone astinenti in setting ospedalieri; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita); Popolazione: Fumatori in setting ospedalieri	223 per 1.000	310 per 1.000 (243 a 395)	RR 1.39 (1.09 a 1.77)	744 (3 RCT) ^a 1,2,3	⊕⊕⊕○ Moderata
*Numero di persone astinenti con comorbidità respiratorie: BPCO; Follow up > 6 mesi (astinenza prolungata, validata con analisi biochimiche/autoriferita); Popolazione: Fumatori con patologie respiratorie (BPCO)	55 per 1.000	184 per 1.000 (104 a 326)	RR 3.34 (1.88 a 5.92)	504 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non

so

Numero di persone astinenti con comorbidità respiratorie: ASMA; Follow up > 6 mesi (astinenza prolungata, validata con analisi biochimiche/autorife rita); Popolazione: Fumatori con patologie respiratorie (asma)	154 per 1.000	192 per 1.000 (58 a 637)	RR 1.25 (0.38 a 4.14)	52 (1 RCT) ⁵	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c,d}
Numero di persone astinenti con comorbidità cardiovascolari; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa, validata con analisi biochimiche/autorife rita); Popolazione: Fumatori con patologie cardiovascolari	129 per 1.000	242 per 1.000 (185 a 318)	RR 1.88 (1.44 a 2.47) ^{6,7}	1006 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}
Numero di persone astinenti con comorbidità psichiatriche (schizofrenia, disturbo bipolare, disturbi psichiatrici non definiti); Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa, validata con analisi biochimiche/autorife rita); Popolazione: Fumatori con disturbi psichiatrici (schizofrenia, disturbo bipolare, disturbi psichiatrici non definiti)	81 per 1.000	185 per 1.000 (148 a 233)	RR 2.28 (1.82 a 2.87)	2332 (4 RCT) ^f 8,9,10,11	⊕⊕⊕○ Moderata

Numero di persone astinenti con comorbidità psichiatriche (disturbo depressivo); Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa, validata con analisi biochimiche/autorife- rita) Popolazione: Fumatori con disturbo depressivo	104 per 1.000	205 per 1.000 (133 a 313)	RR 1.97 (1.28 a 3.01)	523 (1 RCT) ^{a,b} 12	⊕⊕⊕○ Moderata
--	------------------	--	--	--	------------------

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300) e bassa numerosità campionaria

b. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio

c. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: rischio di bias non chiaro per tutti i domini

d. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100 eventi in totale; numerosità campionaria molto bassa: <100 partecipanti.

e. Abbassato di 1 per I²=81%

f. Abbassato di 1 livello per 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro per "attrition bias"; 1 trial a rischio non chiaro per "reporting bias" e per "other bias".

Bibliografia

1.KV, Carson, BJ, Smith, MP, Brinn, MJ, Peters, R, Fitridge, SA, Koblar, al, et. Safety of varenicline tartrate and counseling versus counseling alone for smoking cessation: a randomized controlled trial for inpatients (STOP study). Nicotine & Tobacco Research; 2014.

2.J, Wong, A, Abrishami, Y, Yang, A, Zaki, Z, Friedman, P, Selby, al, et. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Anesthesiology; 2012.

3.MB, Steinberg, J, Randall, S, Greenhaus, AC, Schmelzer, DL, Richardson, JL, Carson. Tobacco dependence treatment for hospitalized smokers: a randomized, controlled, pilot trial using varenicline. Addictive Behaviors; 2011.

4.DP, Tashkin, S, Rennard, JT, Hays, W, Ma, D, Lawrence, TC, Lee. Effects of varenicline on smoking cessation in mild-to-moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest; 2011.

5.CG, Westergaard, C, Porsbjerg, V, Backer. The effect of varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. Respiratory Medicine; 2015.

	<p>6.MJ, Eisenberg, SB, Windle, N, Roy, W, Old, F, Grondin, I, Bata, al, et. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. <i>Circulation</i>; 2016.</p> <p>7.NA, Rigotti, AL, Pipe, NL, Benowitz, C, Arteaga, D, Garza, S, Tonstad. Response to letter regarding article, efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. <i>Circulation</i>; 2010.</p> <p>8.JM, Williams, RM, Anthenelli, CD, Morris, J, Treadow, JR, Thompson, C, Yunis, al, et. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i>; 2012.</p> <p>9.RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. <i>Lancet</i>; 2016 April 22nd [Epub ahead of print].</p> <p>10.AE, Evins, C, Cather, SA, Pratt, GN, Pachas, SS, Hoepfner, DC, Goff, al, et. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A randomized clinical trial. <i>JAMA</i>; 2014.</p> <p>11.KNR, Chengappa, KA, Perkins, JS, Brar, PJ, Schlicht, SR, Turkin, ML, Hetrick, al, et. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i>; 2014.</p> <p>12.RM, Anthenelli, C, Morris, TS, Ramey, SJ, Dubrava, K, Tsilkos, C, Russ, al, et. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial.[Summary for patients in <i>Ann Intern Med</i>. 2013 Sep 17;159(6):I-36; PMID: 24042380]. <i>Annals of Internal Medicine</i>; 2013.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con placebo/nessun Trattamento	Rischio con vareniclina			
*Numero di persone con eventi avversi (gravi); Follow up: qualsiasi durata riportata; Popolazione: Fumatori in generale	27 per 1.000	34 per 1.000 (28 a 40)	RR 1.25 (1.04 a 1.49)	15370 (29 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori in setting ospedalieri; Follow up: qualsiasi durata riportata; Popolazione: Fumatori in setting ospedalieri	83 per 1.000	101 per 1.000 (50 a 202)	RR 1.21 (0.60 a 2.42)	315 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^b
Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori con comorbidità respiratorie; Follow up: qualsiasi durata riportata; Popolazione: Fumatori con diagnosi di BPCO	59 per 1.000	49 per 1.000 (23 a 101)	RR 0.82 (0.39 a 1.71)	501 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}

Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori con comorbidità cardiovascolare; Follow up: qualsiasi durata riportata; Popolazione: Fumatori con malattia cardiovascolare	75 per 1.000	81 per 1.000 (53 a 124)	RR 1.08 (0.71 a 1.65)	1009 (2 RCT) ^{4,5}	⊕⊕⊕○ Moderata
Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori con comorbidità psichiatrica; Follow up: qualsiasi durata riportata; Popolazione: Fumatori con disturbo depressivo	30 per 1.000	31 per 1.000 (12 a 82)	RR 1.05 (0.40 a 2.76)	525 (1 RCT) ⁶	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b}
<i>Spiegazioni</i>					
a. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio					
b. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; basso numero di eventi: <100 eventi in totale					
<i>Bibliografia</i>					
1.KV, Carson, BJ, Smith, MP, Brinn, MJ, Peters, R, Fitridge, SA, Koblar, al, et. Safety of varenicline tartrate and counseling versus counseling alone for smoking cessation: a randomized controlled trial for inpatients (STOP study). Nicotine & Tobacco Research; 2014.					
2.MB, Steinberg, J, Randall, S, Greenhaus, AC, Schmelzer, DL, Richardson, JL, Carson. Tobacco dependence treatment for hospitalized smokers: a randomized, controlled, pilot trial using varenicline. Addictive Behaviors; 2011.					
3.DP, Tashkin, S, Rennard, JT, Hays, W, Ma, D, Lawrence, TC, Lee. Effects of varenicline on smoking cessation in mild-to-moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest; 2011.					
4.MJ, Eisenberg, SB, Windle, N, Roy, W, Old, F, Grondin, I, Bata, al, et. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. Circulation; 2016.					
5.NA, Rigotti, AL, Pipe, NL, Benowitz, C, Arteaga, D, Garza, S, Tonstad. Response to letter regarding article, efficacy and safety of varenicline for					

	<p>smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. <i>Circulation</i>; 2010.</p> <p>6.RM, Anthenelli, C, Morris, TS, Ramey, SJ, Dubrava, K, Tsilkos, C, Russ, al, et. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial.[Summary for patients in <i>Ann Intern Med</i>. 2013 Sep 17;159(6):I-36</p>	
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto varenicline vs placebo/nessun trattamento gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>alta</i></p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ospedalizzata: <i>moderata</i> · Persone con BPCO: <i>alta</i> · Persone con ASMA: <i>molto bassa</i> · Persone con Malattie cardiovascolari: <i>bassa</i> · Pazienti con patologie psichiatriche (schizofrenia, disturbo bipolare) <i>moderata</i> · Persone con patologie psichiatriche (disturbo depressivo) <i>moderata</i> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>alta (EA gravi)</i></p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ospedalizzata: <i>bassa (EA gravi)</i> · Persone con BPCO: <i>bassa (EA gravi)</i> · Persone con Malattie cardiovascolari: <i>moderata (EA gravi)</i> · Persone con patologie psichiatriche: <i>moderata (EA gravi)</i> 	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Varenicline) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Varenicline ha valutato molto importante il controllo dei sintomi di dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Varenicline) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p>	

Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.

Sono stati considerati **critici** i seguenti esiti:

Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day

Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento

Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)

Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day

Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day

Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout).

Bibliografia

Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. *Nicotine Tob Res* 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.

[Dube SR](#) , [Pesko MF](#), [Xu X](#). A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. *J Public Health Manag Pract* 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.

Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. *Nicotine Tob Res* 2013;15(1): 59-68

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi

Ricerca delle prove

Considerazioni aggiuntive

- È in favore del confronto
- Probabilmente è in favore del confronto
- Non è in favore né dell'intervento né del confronto
- Probabilmente è in favore dell'intervento
- È in favore dell'intervento
- Varia
- Non

Popolazione	BENEFICI		RISCHI	
	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 2.24 (2.06 a 2.43)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi RR 1.25 (1.04 a 1.49)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Ospedalizzati	Tasso di astinenza RR 1.39 (1.09 a 1.77)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA gravi RR 1.21 (0.60 a 2.42)	⊕⊕○○ BASSA
BPCO	Tasso di astinenza RR 3.34 (1.88 a 5.92)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi RR 0.82 (0.39 a 1.71)	⊕⊕○○ BASSA
Asma	Tasso di astinenza RR 1.25 (0.38 a 4.14)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NR	NR
Patologie cardiovascolari	Tasso di astinenza RR 1.88 (1.44 a 2.47)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi RR 1.08 (0.71 a 1.65)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Disturbi psichiatrici	Tasso di astinenza RR 2.28 (1.82 a 2.87)	⊕⊕⊕○ MODERATA	NR	NR
Disturbo depressivo	Tasso di astinenza RR 1.97 (1.28 a 3.01)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA gravi RR 1.05 (0.40 a 2.76)	⊕⊕⊕○ MODERATA

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	Si veda Report di valutazione economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
Equità		

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socio economico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
Accettabilità		

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably ● Probably ○ Yes ○ Varies ○ Don't 	<p>no</p> <p>yes</p> <p>know</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato quattro studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning. L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · <i>Opportunità fisica.</i> Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · <i>Opportunità sociale.</i> Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. 	<p>Gli studi inclusi che prendono in considerazione l'aderenza alla terapia farmacologica come indicatore di accettabilità hanno spesso una durata di 6-8 settimane, inferiore alle comuni terapie farmacologiche. Inoltre spesso l'aderenza al trattamento è autoriferita dal fumatore.</p>

	<p>Accettabilità come aderenza al trattamento</p> <p>McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.</p> <p>La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p> <p>Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Sì ○ Varia ○ Non</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali ($n=43$) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
ProblemA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Desirable Effects	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
qualita' delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
ValORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so

	Giudizi						
qualità delle prove relative alle risorse	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da fumo, il Panel raccomanda di utilizzare la vareniclina rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione forte basata su una qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione, complessivamente, è sostenuta da evidenze di qualità alta anche nei pazienti con BPCO, da evidenze di qualità moderata nei pazienti ospedalizzati e psichiatrici, di qualità bassa in quelli con patologia cardiovascolare e molto bassa negli asmatici, per quanto riguarda il bilancio tra gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi) e indesiderabili (numero di persone con eventi avversi a qualsiasi follow-up).

Considerazioni per l'implementazione

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della vareniclina sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della vareniclina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione della rimborsabilità del farmaco nei soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, e dei costi che il singolo utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità, è chiamato a sostenere.

Nel prescrivere vareniclina al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della vareniclina, rivolti ai medici specialisti e non, e la disponibilità della vareniclina nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica anche in accordo alla normativa relativa alla sua rimborsabilità.

Nota: Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato e la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla vareniclina sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza della vareniclina in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la vareniclina rispetto al placebo/Nessun Trattamento?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vareniclina	placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

°Numero di persone astinenti, popolazione generale

27	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1695/6632 (25.6%)	668/5993 (11.1%)	RR 2.24 (2.06 a 2.43)	138 più per 1.000 (da 118 più a 159 più)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRITICO
----	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	------------------	------------------------------	---	------------------	---------

Numero di persone astinenti, persone ospedalizzate

3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	119/381 (31.2%)	81/363 (22.3%)	RR 1.39 (1.09 a 1.77)	87 più per 1.000 (da 20 più a 172 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	---	------------------	---------

°Numero di persone astinenti, persone con BPCO

1 ⁴	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	46/250 (18.4%)	14/254 (5.5%)	RR 3.34 (1.88 a 5.92)	129 più per 1.000 (da 49 più a 271 più)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------------	------------------------------	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti, persone con asma

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	varencina	placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁵	studi randomizzati	serio ^c	non importante ^b	non importante	molto serio ^d	nessuno	5/26 (19.2%)	4/26 (15.4%)	RR 1.25 (0.38 a 4.14)	38 più per 1.000 (da 95 meno a 483 più)	⊕⊕⊕○ MOLTO BASSA	CRITICO

Numero di persone astinenti, persone con comorbidità cardiovascolari

2 ^{6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^c	non importante	serio ^a	nessuno	121/501 (24.2%)	65/505 (12.9%)	RR 1.88 (1.44 a 2.47)	113 più per 1.000 (da 57 più a 189 più)	⊕⊕⊕○ BASSA	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	--	---------------	---------

Numero di persone astinenti, persone con disturbi psichiatrici

4 ^{8,9,10,11}	studi randomizzati	serio ^f	non importante	non importante	non importante	nessuno	216/1187 (18.2%)	93/1145 (8.1%)	RR 2.28 (1.82 a 2.87)	104 più per 1.000 (da 67 più a 152 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	----------------	------------------------------	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti, con disturbo depressivo

1 ¹²	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^a	nessuno	52/254 (20.5%)	28/269 (10.4%)	RR 1.97 (1.28 a 3.01)	101 più per 1.000 (da 29 più a 209 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	------------------	---------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	varencina	placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

° Numero di persone con eventi avversi gravi, popolazione generale

29	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	269/8125 (3.3%)	196/7245 (2.7%)	RR 1.25 (1.04 a 1.49)	7 più per 1.000 (da 1 più a 13 più)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRITICO
----	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, persone ospedalizzate

2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^s	nessuno	16/159 (10.1%)	13/156 (8.3%)	RR 1.21 (0.60 a 2.42)	17 più per 1.000 (da 33 meno a 118 più)	⊕⊕⊕ ⊕ BASSA	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	---------------	---------------------------------	---	-------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, persone con BPCO

1 ⁴	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^s	nessuno	12/248 (4.8%)	15/253 (5.9%)	RR 0.82 (0.39 a 1.71)	11 meno per 1.000 (da 36 meno a 42 più)	⊕⊕⊕ ⊕ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	-------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, persone con patologie cardiovascolari

2 ^{6,7}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio	nessuno	41/504 (8.1%)	38/505 (7.5%)	RR 1.08 (0.71 a 1.65)	6 più per 1.000 (da 22 meno a 49 più)	⊕⊕⊕ ⊕ MODERATA	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	----------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, persone con disturbo depressivo

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vareniclina	placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹²	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^g	nessuno	8/256 (3.1%)	8/269 (3.0%)	RR 1.05 (0.40 a 2.76)	1 più per 1.000 (da 18 meno a 52 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300) e bassa numerosità campionaria

b. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio

c. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: rischio di bias non chiaro per tutti i domini

d. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100 eventi in totale; numerosità campionaria molto bassa: <100 partecipanti.

e. Abbassato di 1 per I²=81%

f. Abbassato di 1 livello per 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro per "attrition bias"; 1 trial a rischio non chiaro per "reporting bias" e per "other bias".

g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; basso numero di eventi: <100 eventi in totale

Bibliografia

1. KV, Carson, BJ, Smith, MP, Brinn, MJ, Peters, R, Fritidge, SA, Koblar, al, et. Safety of varenicline tartrate and counseling versus counseling alone for smoking cessation: a randomized controlled trial for inpatients (STOP study). Nicotine & Tobacco Research; 2014.
2. J, Wong, A, Abrishami, Y, Yang, A, Zaki, Z, Friedman, P, Selby, al, et. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Anesthesiology; 2012.
3. MB, Steinberg, J, Randall, S, Greenhaus, AC, Schmelzer, DL, Richardson, JL, Carson. Tobacco dependence treatment for hospitalized smokers: a randomized, controlled, pilot trial using varenicline. Addictive Behaviors; 2011.
4. DP, Tashkin, S, Rennard, JT, Hays, W, Ma, D, Lawrence, TC, Lee. Effects of varenicline on smoking cessation in mild-to-moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest; 2011.
5. CG, Westergaard, C, Porsbjerg, V, Backer. The effect of varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. Respiratory Medicine; 2015.
6. MJ, Eisenberg, SB, Windle, N, Roy, W, Old, F, Grondin, I, Bata, al, et. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. Circulation; 2016.
7. NA, Rigotti, AL, Pipe, NL, Benowitz, C, Arteaga, D, Garza, S, Tonstad. Response to letter regarding article, efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Circulation; 2010.

8. JM, Williams, RM, Anthenelli, CD, Morris, J, Treadow, JR, Thompson, C, Yunis, al, et. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2012.
9. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
10. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, Achtyes ED, Ayer D, Schoenfeld DA. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jan 8;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.
11. KNR, Chengappa, KA, Perkins, JS, Brar, PJ, Schlicht, SR, Turkin, ML, Hetrick, al, et. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2014.
12. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 17;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2013 Oct 15;159(8):576.

Evidence to Decision Framework (bupropione vs placebo o nessun trattamento)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto a placebo o nessun trattamento nel trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione
CONFRONTO:	placebo/nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con Placebo/Nesun Trattamento	Rischio con bupropione			
Numero di persone astinenti; Popolazione generale (Dropout) valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/autoriferita follow up: medio 6 mesi	110 per 1.000	181 per 1.000 (168 a 195)	RR 1.64 (1.52 a 1.77)	17866 (46 RCT) ¹⁻⁴⁶	⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta
Numero di persone astinenti in setting ospedalieri; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/autoriferita); Popolazione: Fumatori in setting ospedalieri	214 per 1.000	244 per 1.000 (191 a 310)	RR 1.14 (0.89 a 1.45)	862 (4 RCT) ^{14,30,32,33}	⊕⊕⊕⊕ ○ Modera ta ^a
Numero di persone astinenti di minore età; Follow-up > 6 mesi (astinenza puntuale al giorno 7 dopo 6 mesi, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata); Popolazione: Fumatori adolescenti (età media 16 anni)	58 per 1.000	87 per 1.000 (32 a 234)	RR 1.49 (0.55 a 4.02)	207 (1 RCT) ³⁶	⊕⊕○ ○ Bassa ^{b,c}

*Numero di donne in gravidanza astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza puntuale al giorno 7 dopo 6 mesi, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata); Popolazione: Donne in gravidanza fumatrici	122 per 1.000	90 per 1.000 (26 a 322)	RR 0.74 (0.21 a 2.64)	76 (2) RCT) ^{47,48}	⊕⊕○ ○ Bassa ^d
Numero di persone astinenti con comorbidità respiratorie; Follow up > 6 mesi (astinenza continua/prolungata dopo 6 mesi, misurata tramite CO nell'aria espirata o cotinina nelle urine); Popolazione: Fumatori con diagnosi di BPCO	104 per 1.000	157 per 1.000 (102 a 240)	RR 1.51 (0.98 a 2.31)	579 (2) RCT) ^{23,28}	⊕⊕○ ○ Bassa ^c
Numero di persone astinenti con comorbidità cardiovascolare; Follow up > 6 mesi (astinenza continua/prolungata/puntuale, misurata tramite CO nell'aria espirata o cotinina nelle urine); Popolazione: Fumatori con diagnosi malattia cardiovascolare	161 per 1.000	239 per 1.000 (193 a 295)	RR 1.49 (1.20 a 1.84)	1405 (4) RCT) ^{14,26,32,33}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{e,f}

Numero di persone astinenti con comorbidità psichiatriche; Follow up > 6 mesi (astinenza continua/prolungata/ puntuale, misurata tramite CO nell'aria espirata o cotinina nelle urine); Popolazione: Fumatori con disturbi psichiatrici (inclusa schizofrenia e PTSD)	81 per 1.000	135 per 1.000	RR 1.67 (1.30 a 2.15)	2180 (5 RCT) ^{1,5,40} , ^{49,50}	⊕⊕⊕ ○ Modera ta ^s
---	-----------------	--------------------------	------------------------------------	--	---------------------------------------

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; basso numero di eventi: <300.

b. Non applicabile per la presenza di un solo studio

c. Abbassato di 2 livelli imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100; bassa numerosità campionaria.

d. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100; numerosità campionaria molto bassa.

e. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e per "attrition bias"; 1 trial a rischio non chiaro per "reporting bias".

f. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I²=70%

g. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 4 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e per "attrition bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "reporting bias".

Bibliografia

1.TP, George, JC, Vessicchio, A, Termine, TA, Bregartner, A, Feingold, BJ, Rounsaville, al, et. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. Biological Psychiatry; 2002.

2.LH, Ferry, RJ, Burchette. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers [Abstract]. Journal of Addictive Diseases; 1994.

3.LH, Ferry, AS, Robbins, PD, Scariati, A, Masterson, DE, Abbey, RJ, Burchette. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride. Circulation; 1992.

4.AE, Evins, T, Deckersbach, C, Cather, O, Freudenreich, MA, Culhane, DC, Henderson, al, et. Independent effects of tobacco abstinence and bupropion on cognitive function in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry; 2005.

	<p>5.AE, Evins, VK, Mays, NA, Rigotti, T, Tisdale, C, Cather, DC, Goff. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2001.</p> <p>6.B, Collins, P, Wileyto, F, Patterson, M, Rukstalis, J, Audrain-McGovern, V, Kaufmann, al, et. Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2004.</p> <p>7.RA, Brown, R, Niaura, EE, Lloyd-Richardson, DR, Strong, CW, Kahler, AM, Abrantes, al, et. Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2007.</p> <p>8.MD, Levine, KA, Perkins, MA, Kalarchian, Y, Cheng, PR, Houck, JD, Slane, al, et. Bupropion and cognitive behavioural therapy for weight-concerned women smokers. <i>Archives of Internal Medicine</i>; 2010.</p> <p>9.PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. <i>JAMA Psychiatry</i>; 2013.</p> <p>10.JM, Schmitz, AL, Stotts, ME, Mooney, KA, Delaune, GF, Moeller. Bupropion and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation in women.[erratum appears in <i>Nicotine Tob Res.</i> 2007 Jul;9(7):785]. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2007.</p> <p>11.N, Rovina, I, Nikoloutsou, G, Katsani, E, Dima, K, Fransis, C, Roussos, al, et. Effectiveness of pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation in actual clinical practice. <i>Therapeutic Advances in Respiratory Disease</i>; 2009.</p> <p>12.DH, Gonzales, MA, Nides, LH, Ferry, RP, Kustra, BD, Jamerson, N, Segall, al, et. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: A randomized placebo-controlled study. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>; 2001.</p> <p>13.R, Fossati, G, Apolone, E, Negri, A, Compagnoni, C, La,Vecchia, S, Mangano, al, et. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. <i>Archives of Internal Medicine</i>; 2007.</p> <p>14.MJ, Eisenberg, SM, Grandi, A, Gervais, J, O'Loughlin, G, Paradis, S, Rinfret, al, et. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>; 2013.</p> <p>15.OJ, Dalsgarð, NC, Hansen, U, Söes-Petersen, T, Evald, A, Høegholm, J, Barber, al, et. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2004.</p> <p>16.LS, Cox, NL, Nollen, MS, Mayo, WS, Choi, B, Faseru, NL, Benowitz, al, et. Bupropion for smoking cessation in African American light smokers: a randomized controlled trial. <i>Journal of the National Cancer Institute</i>; 2012.</p> <p>17.HJ, Aubin, F, Lebargy, I, Berlin, C, Bidaut-Mazel, J, Chemali-Hudry, G, Lagrue. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a</p>	
--	--	--

	<p>sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. <i>Addiction</i>; 2004.</p> <p>18.JS, Ahluwalia, KJ, Harris, D, Catley, KS, Okuyemi, MS, Mayo. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i>; 2002.</p> <p>19.RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. <i>Lancet</i>; 2016.</p> <p>20.Hall SM, Humfleet GL,Reus VI,Munoz RF,Hartz DT,MaudeGriFin R.. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. . <i>Archives of General Psychiatry</i> ; 2002.</p> <p>21.D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides, C, Oncken, S, Azoulay, al, Billing,CB,et. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. <i>JAMA</i>; 2006.</p> <p>22.M, Nides, C, Oncken, D, Gonzalez, S, Rennard, EJ, Watsky, al, Anziano,R,et. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. <i>Archives of Internal Medicine</i>; 2006.</p> <p>23.EJ, Wagena, PG, Knipschild, MJ, Huibers, EF, Wouters, CP, van,Schayck. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Archives of Internal Medicine</i>; 2005.</p> <p>24.JP, Zellweger, PL, Boelcskei, L, Carrozzi, R, Sepper, R, Sweet, AZ, Hider. Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals. <i>American Journal of Health Behavior</i>; 2005.</p> <p>25.M, Uyar, A, Filiz, N, Bayram, O, Elbek, H, Herken, A, Topcu, al, et. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. <i>Saudi Medical Journal</i>; 2007.</p> <p>26.S, Tonstad, C, Farsang, G, Klaene, K, Lewis, A, Manolis, AP, Perruchoud, al, et. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. <i>European Heart Journal</i>; 2003.</p> <p>27.P, Tonnesen, S, Tonstad, A, Hjalmarson, F, Lebagy, PI, van,Spiegel, A, Hider, al, et. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. <i>Journal of Internal Medicine</i>; 2003.</p> <p>28.D, Tashkin, R, Kanner, W, Bailey, S, Buist, P, Anderson, M, Nides, al, et. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <i>Lancet</i>; 2001.</p> <p>29.20001, SMK. A multi-center, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, parallel group, dose response evaluation of a new chemical entity (NCE) and Zyban (bupropion hydrochloride) sustained release (300mg/day) versus placebo as aids to smoking cessation. gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=SMK20001; (accessed 2 March 2020).</p>	
--	--	--

	<p>30.JA, Simon, C, Duncan, J, Huggins, S, Solkowitz, TP, Carmody. Sustained-release bupropion for hospital-based smoking cessation: a randomized trial. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2009.</p> <p>31.P, Selby, B, Brands, N, Stepner. Retreatment with ZYban SR: 52 week follow-up of a Canadian Multicentre trial (POS3-63). Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting; 2003 February 19-22; New Orleans; 2003.</p> <p>32.NA, Rigotti, AN, Thorndike, S, Regan, K, McKool, RC, Pasternak, Y, Chang, al, et. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. <i>American Journal of Medicine</i>; 2006.</p> <p>33.D, Planer, I, Lev, Y, Elitzur, N, Sharon, E, Ouzan, T, Pugatsch, al, et. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. <i>Archives of Internal Medicine</i>; 2011.</p> <p>34.ME, Piper. Bupropion alone and in combination with nicotine gum: Efficacy, mediation and moderation. <i>Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering</i>; 2007.</p> <p>35.PS, Myles, K, Leslie, M, Angliss, P, Mezzavia, L, Lee. Effectiveness of bupropion as an aid to stopping smoking before elective surgery: a randomised controlled trial. <i>Anaesthesia</i>; 2004.</p> <p>36.ML, Muramoto, SJ, Leischow, D, Sherrill, E, Matthews, LJ, Strayer. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 2 dosages of sustained-release bupropion for adolescent smoking cessation. <i>Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine</i>; 2007.</p> <p>37.DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, TB, Baker. Psychological mediators of bupropion sustained-release treatment for smoking cessation. <i>Addiction</i>; 2008.</p> <p>38.DE, Jorenby, JT, Hays, NA, Rigotti, S, Azoulay, EJ, Watsky, KE, Williams, al, et. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i>; 2006.</p> <p>39.RD, Hurt, DPL, Sachs, ED, Glover, KP, Offord, JA, Johnston, LC, Dale, al, et. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1997.</p> <p>40.MA, Hertzberg, SD, Moore, ME, Feldman, JC, Beckham. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>; 2001.</p> <p>41.S, Holt, C, Timu-Parata, S, Ryder-Lewis, M, Weatherall, R, Beasley. Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand. <i>Thorax</i>; 2005.</p> <p>42.FM, Haggström, JM, Chatkin, E, Sussenbach-Vaz, DH, Cesari, CF, Fam, CC, Fritscher. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. <i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>; 2006.</p> <p>43.DG, Gilbert, NE, Rabinovich, EA, Gilbert-Matuskowitz, KP, Klein, ML, Pergadia. Smoking cessation symptoms across 67 days compared with randomized controls-moderation by nicotine replacement therapy,</p>	
--	--	--

	<p>bupropion, and negative-affect traits. <i>Experimental and Clinical Psychopharmacology</i>; 2019.</p> <p>44.HU, Wittchen, E, Hoch, J, Klotsche, S, Muehlig. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. <i>International Journal of Methods in Psychiatric Research</i>; 2011.</p> <p>45.ME, Piper, SS, Smith, TR, Schlam, MC, Fiore, DE, Jorenby, D, Fraser, al, et. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. <i>Archives of General Psychiatry</i>; 2009.</p> <p>46.DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1999.</p> <p>47.TN, Nanovskaya, C, Oncken, VM, Fokina, RS, Feinn, SM, Clark, H, West, al, et. Bupropion sustained release for pregnant smokers: a randomized, placebo-controlled trial. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i>; 2017.</p> <p>48.AL, Stotts, TF, Northrup, PM, Cinciripini, JA, Minnix, JA, Blalock, PD, Mullen, al, et. Randomized, controlled pilot trial of bupropion for pregnant smokers: challenges and future directions. <i>American Journal of Perinatology</i>; 2015.</p> <p>49.R, Anthenelli, N, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Reports of suicidal ideation and behavior in the EAGLES trial. <i>Society for Research on Nicotine and Tobacco</i>; 2016 March 03-05; USA; 2016.</p> <p>50.AE, Evins, C, Cather, T, Deckersbach, O, Freudenreich, MA, Culhane, CM, Olm-Shipman, al, et. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>; 2005.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non 	<p>Esito: numero di persone con eventi avversi</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con Placebo/Nesun Trattamento	Rischio con BUPROPIONE			
*Numero di persone con eventi avversi (gravi); Follow-up: qualsiasi durata riportata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori in generale	24 per 1.000	27 per 1.000 (21 a 35)	RR 1.16 (0.90 a 1.48)	10625 (21 RCT) ^{1,2,4,10,12,14,16,18-21,24-28}	⊕⊕⊕ ○ Modera ^d
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi); Follow-up: qualsiasi durata riportata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori in generale	575 per 1.000	656 per 1.000 (638 a 679)	RR 1.14 (1.11 a 1.18)	10893 (19 RCT) ^{3,4,5,7-15,17,20,27-31}	⊕⊕⊕ ○ Modera ^e
Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori in setting ospedalieri; Follow-up: entro 12 mesi; Popolazione: Fumatori in setting ospedalieri	185 per 1.000	178 per 1.000 (117 a 270)	RR 0.96 (0.63 a 1.46)	392 (1 RCT) ⁶	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}

Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) tra fumatori in setting ospedalieri; Follow up: entro 7 settimane; Popolazione: Fumatori in setting ospedalieri	93 per 1.000	262 per 1.000 (90 a 758)	RR 2.82 (0.97 a 8.15)	85 (1 RCT) ¹⁵	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,c}
Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra minori di età; Follow up: entro 12 mesi; Popolazione: Fumatori adolescenti	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 2.50 (0.12 a 51.15)	312 (1 RCT) ¹⁶	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) tra minori di età; Follow up: 6 settimane; Popolazione: Fumatori adolescenti	475 per 1.000	642 per 1.000 (471 a 880)	RR 1.35 (0.99 a 1.85)	134 (1 RCT) ³⁰	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,f}
*Peso medio alla nascita; Popolazione: Donne in gravidanza	La media *Peso medio alla nascita; Popolazione: Donne in gravidanza (Fonte: CLAIR E 2020) era 0	MD 122.64 - maggiore (98.82 inferiore a 344.1 maggiore)	-	68 (2 RCT) ^{22,23}	⊕⊕○ ○ Bassa ^g

Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) tra fumatori con comorbidità respiratorie; Follow-up: qualsiasi durata riportata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori con diagnosi di BPCO	300 per 1.000	441 per 1.000 (339 a 573)	RR 1.47 (1.13 a 1.91)	404 (1 RCT) ¹³	⊕⊕⊕ ○ Modera ^{a,h}
Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori con comorbidità cardiovascolare; Follow-up: qualsiasi durata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori con malattia cardiovascolare	185 per 1.000	178 per 1.000 (117 a 270)	RR 0.96 (0.63 a 1.46)	392 (1 RCT) ⁶	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) tra fumatori con comorbidità cardiovascolare; Follow-up: qualsiasi durata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori con malattia cardiovascolare	578 per 1.000	642 per 1.000 (567 a 729)	RR 1.11 (0.98 a 1.26)	626 (1 RCT) ¹¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,i,j}

Numero di persone con eventi avversi (gravi) tra fumatori con comorbidità psichiatrica; Follow-up: qualsiasi durata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori con disturbi psichiatrici	26 per 1.000	29 per 1.000 (17 a 48)	RR 1.11 (0.66 a 1.85)	2091 (2 RCT) ^{26,29}	⊕⊕⊕ ○ Modera ta ^k
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) tra fumatori con comorbidità psichiatrica; Follow-up: qualsiasi durata (inferiore o superiore a 6 mesi); Popolazione: Fumatori con disturbi psichiatrici	686 per 1.000	727 per 1.000 (693 a 775)	RR 1.06 (1.01 a 1.13)	2032 (1 RCT) ²⁹	⊕⊕⊕ ⊕ Alta ^a
<i>Spiegazioni</i>					
a. Non applicabile per la presenza di un solo studio					
b. Abbassato di 2 livelli imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100; bassa numerosità campionaria.					
c. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100; numerosità campionaria molto bassa.					
d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: l'intervallo di confidenza comprende sia benefici che danni; basso numero di eventi: <300.					
e. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 11 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment" e per "performance e detection bias" e 2 trial a rischio non chiaro per "attrition bias".					
f. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e per "performance e detection bias".					

- g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: numero molto basso di partecipanti allo studio (< 400 partecipanti).
- h. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300); bassa numerosità campionaria; OIS non raggiunto.
- i. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: trial a rischio non chiaro per tutti i domini
- j. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervalli di confidenza che includono benefici e danni
- k. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni;

Bibliografia

- 1.LH, Ferry, RJ, Burchette. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers [Abstract]. Journal of Addictive Diseases; 1994.
- 2.LH, Ferry, AS, Robbins, PD, Scariati, A, Masterson, DE, Abbey, RJ, Burchette. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride. Circulation; 1992.
- 3.PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. JAMA Psychiatry; 2013.
- 4.DH, Gonzales, MA, Nides, LH, Ferry, RP, Kustra, BD, Jamerson, N, Segall, al, et. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: A randomized placebo-controlled study. Clinical Pharmacology and Therapeutics; 2001.
- 5.R, Fossati, G, Apolone, E, Negri, A, Compagnoni, C, La,Vecchia, S, Mangano, al, et. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. Archives of Internal Medicine; 2007.
- 6.MJ, Eisenberg, SM, Grandi, A, Gervais, J, O'Loughlin, G, Paradis, S, Rinfret, al, et. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled trial. Journal of the American College of Cardiology; 2013.
- 7.LS, Cox, NL, Nollen, MS, Mayo, WS, Choi, B, Faseru, NL, Benowitz, al, et. Bupropion for smoking cessation in African American light smokers: a randomized controlled trial. Journal of the National Cancer Institute; 2012.
- 8.HJ, Aubin, F, Lebargy, I, Berlin, C, Bidaut-Mazel, J, Chemali-Hudry, G, Lagrue. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. Addiction; 2004.
- 9.M, Nides, C, Oncken, D, Gonzalez, S, Rennard, EJ, Watsky, al, Anziano,R,et. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. Archives of Internal Medicine; 2006.
- 10.JP, Zellweger, PL, Boelcskei, L, Carrozzi, R, Sepper, R, Sweet, AZ, Hider. Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals. American Journal of Health Behavior; 2005.

	<p>11.S, Tonstad, C, Farsang, G, Klaene, K, Lewis, A, Manolis, AP, Perruchoud, al, et. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. <i>European Heart Journal</i>; 2003.</p> <p>12.P, Tonnesen, S, Tonstad, A, Hjalmarsen, F, Lebargy, PI, van,Spiegel, A, Hider, al, et. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. <i>Journal of Internal Medicine</i>; 2003.</p> <p>13.D, Tashkin, R, Kanner, W, Bailey, S, Buist, P, Anderson, M, Nides, al, et. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. <i>Lancet</i>; 2001.</p> <p>14.20001, SMK. A multi-center, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, parallel group, dose response evaluation of a new chemical entity (NCE) and Zyban (bupropion hydrochloride) sustained release (300mg/day) versus placebo as aids to smoking cessation. gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=SMK20001; (accessed 2 March 2020).</p> <p>15.JA, Simon, C, Duncan, J, Huggins, S, Solkowitz, TP, Carmody. Sustained-release bupropion for hospital-based smoking cessation: a randomized trial. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2009.</p> <p>16.ML, Muramoto, SJ, Leischow, D, Sherrill, E, Matthews, LJ, Strayer. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 2 dosages of sustained-release bupropion for adolescent smoking cessation. <i>Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine</i>; 2007.</p> <p>17.DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, TB, Baker. Psychological mediators of bupropion sustained-release treatment for smoking cessation. <i>Addiction</i>; 2008.</p> <p>18.RD, Hurt, DPL, Sachs, ED, Glover, KP, Offord, JA, Johnston, LC, Dale, al, et. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1997.</p> <p>19.FM, Haggström, JM, Chatkin, E, Sussenbach-Vaz, DH, Cesari, CF, Fam, CC, Fritscher. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. <i>Pulmonary Pharmacology & Therapeutics</i>; 2006.</p> <p>20.DG, Gilbert, NE, Rabinovich, EA, Gilbert-Matuskowitz, KP, Klein, ML, Pergadia. Smoking cessation symptoms across 67 days compared with randomized controls-moderation by nicotine replacement therapy, bupropion, and negative-affect traits. <i>Experimental and Clinical Psychopharmacology</i>; 2019.</p> <p>21.DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1999.</p> <p>22.TN, Nanovskaya, C, Oncken, VM, Fokina, RS, Feinn, SM, Clark, H, West, al, et. Bupropion sustained release for pregnant smokers: a randomized, placebo-controlled trial. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i>; 2017.</p> <p>23.AL, Stotts, TF, Northrup, PM, Cinciripini, JA, Minnix, JA, Blalock, PD, Mullen, al, et. Randomized, controlled pilot trial of bupropion for</p>	
--	--	--

	<p>pregnant smokers: challenges and future directions. American Journal of Perinatology; 2015.</p> <p>24.R, Anthenelli, N, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Reports of suicidal ideation and behavior in the EAGLES trial. Society for Research on Nicotine and Tobacco; 2016 March 03-05; USA; 2016.</p> <p>25.PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.); 2013.</p> <p>26.TP, George, JC, Vessicchio, KA, Sacco, AH, Weinberger, MM, Dudas, TM, Allen, al, et. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. Biological Psychiatry; 2008.</p> <p>27.JW, Tidey, DJ, Rohsenow, GB, Kaplan, RM, Swift, N, Reid. Effects of contingency management and bupropion on cigarette smoking in smokers with schizophrenia. Psychopharmacology; 2011.</p> <p>28.D, Kalman, L, Herz, P, Monti, CW, Kahler, M, Mooney, S, Rodrigues, al, et. Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Drug and Alcohol Dependence; 2011.</p> <p>29.R, Anthenelli, N, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Reports of suicidal ideation and behavior in the EAGLES trial. Proceedings of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, USA 3rd - 5th March; 2016.</p> <p>30.KM, Gray, MJ, Carpenter, NL, Baker, KJ, Hartwell, AL, Lewis, DW, Hiott, al, et. Bupropion SR and contingency management for adolescent smoking cessation. Journal of Substance Abuse Treatment; 2011.</p> <p>31.D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides. Varenicline effective for smoking cessation. Journal of Family Practice; 2006.</p>	
--	--	--

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno incluso 	<p>bassa studio</p> <p>Nel confronto BUPROPIONE VS PLACEBO /NESSUN TRATTAMENTO, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>alta</i></p> <p>-per sottogruppi di popolazione: <i>molto bassa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Ospedalizzata: <i>moderata</i> · Giovani (<20 anni): <i>bassa</i> · Donne in gravidanza: <i>bassa</i> · Persone con BPCO: <i>bassa</i> · Persone con Malattie cardiovascolari: <i>bassa</i> · Persone con patologie psichiatriche: <i>moderata</i> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) valutati hanno una qualità delle prove:</p>	

	<p>-nella popolazione generale: <i>moderata (EA gravi/ qualsiasi)</i></p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ospedalizzata: <i>bassa (EA gravi/ qualsiasi)</i> · Giovani (<20 anni): <i>molto bassa (EA qualsiasi); bassa (EA gravi)</i> · Donne in gravidanza: <i>bassa</i> · Persone con BPCO: <i>moderata (EA qualsiasi)</i> · Persone con Malattie cardiovascolari: <i>bassa (EA gravi, qualsiasi)</i> · Persone con patologie psichiatriche: <i>moderata (EA gravi); alta (EA qualsiasi)</i> <p>Gli esiti di sicurezza (drop out dovuti al trattamento) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>alta</i></p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Persone con BPCO: <i>bassa</i> · Persone con Malattie cardiovascolari: <i>moderata</i> · Persone con patologie psichiatriche: <i>bassa</i> 	
<p>Valori</p> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi di dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi) Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day 	

	<p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>Dube SR , Pesko MF , Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	--	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																																																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.64 (1.52 a 1.77)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>EA gravi RR 1.16 (0.90 a 1.48)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 1.14 (1.11 a 1.18)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ospedalizzati</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.14 (0.89 a 1.45)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> <td>EA gravi RR 0.96 (0.63 a 1.46)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 2.82 (0.97 a 8.15)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td>Giovani (età media 16 anni)</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.49 (0.55 a 4.02)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>EA gravi RR 2.50 (0.12 a 51.15)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 1.35 (0.99 a 1.85)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> <tr> <td>Donne in Gravidanza</td> <td>Tasso di astinenza RR 0.74 (0.21 a 2.64)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.51 (0.98 a 2.31)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>EA qualsiasi RR 1.47 (1.13 a 1.91)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td>Patologie Cardiovascolari</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.49 (1.20 a 1.84)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>EA gravi RR 0.96 (0.63 a 1.46)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 1.11 (0.98 a 1.26)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td>Disturbi Psichiatrici</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.67 (1.30 a 2.15)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> <td>EA gravi RR 1.11 (0.66 a 1.85)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 1.06 (1.01 a 1.13)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> </tr> </tbody> </table>	Popolazione	BENEFICI		RISCHI		Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.64 (1.52 a 1.77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi RR 1.16 (0.90 a 1.48)	⊕⊕⊕○ MODERATA				EA qualsiasi RR 1.14 (1.11 a 1.18)		Ospedalizzati	Tasso di astinenza RR 1.14 (0.89 a 1.45)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA gravi RR 0.96 (0.63 a 1.46)	⊕⊕○○ BASSA				EA qualsiasi RR 2.82 (0.97 a 8.15)	⊕⊕○○ BASSA	Giovani (età media 16 anni)	Tasso di astinenza RR 1.49 (0.55 a 4.02)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi RR 2.50 (0.12 a 51.15)	⊕⊕○○ BASSA				EA qualsiasi RR 1.35 (0.99 a 1.85)	⊕○○○ MOLTO BASSA	Donne in Gravidanza	Tasso di astinenza RR 0.74 (0.21 a 2.64)	⊕⊕○○ BASSA	NR		BPCO	Tasso di astinenza RR 1.51 (0.98 a 2.31)	⊕⊕○○ BASSA	EA qualsiasi RR 1.47 (1.13 a 1.91)	⊕⊕⊕○ MODERATA	Patologie Cardiovascolari	Tasso di astinenza RR 1.49 (1.20 a 1.84)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi RR 0.96 (0.63 a 1.46)	⊕⊕○○ BASSA				EA qualsiasi RR 1.11 (0.98 a 1.26)	⊕⊕⊕○ MODERATA	Disturbi Psichiatrici	Tasso di astinenza RR 1.67 (1.30 a 2.15)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA gravi RR 1.11 (0.66 a 1.85)	⊕⊕⊕○ MODERATA				EA qualsiasi RR 1.06 (1.01 a 1.13)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Popolazione	BENEFICI		RISCHI																																																																				
	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)																																																																			
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.64 (1.52 a 1.77)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi RR 1.16 (0.90 a 1.48)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																																																			
			EA qualsiasi RR 1.14 (1.11 a 1.18)																																																																				
Ospedalizzati	Tasso di astinenza RR 1.14 (0.89 a 1.45)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA gravi RR 0.96 (0.63 a 1.46)	⊕⊕○○ BASSA																																																																			
			EA qualsiasi RR 2.82 (0.97 a 8.15)	⊕⊕○○ BASSA																																																																			
Giovani (età media 16 anni)	Tasso di astinenza RR 1.49 (0.55 a 4.02)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi RR 2.50 (0.12 a 51.15)	⊕⊕○○ BASSA																																																																			
			EA qualsiasi RR 1.35 (0.99 a 1.85)	⊕○○○ MOLTO BASSA																																																																			
Donne in Gravidanza	Tasso di astinenza RR 0.74 (0.21 a 2.64)	⊕⊕○○ BASSA	NR																																																																				
BPCO	Tasso di astinenza RR 1.51 (0.98 a 2.31)	⊕⊕○○ BASSA	EA qualsiasi RR 1.47 (1.13 a 1.91)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																																																			
Patologie Cardiovascolari	Tasso di astinenza RR 1.49 (1.20 a 1.84)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi RR 0.96 (0.63 a 1.46)	⊕⊕○○ BASSA																																																																			
			EA qualsiasi RR 1.11 (0.98 a 1.26)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																																																			
Disturbi Psichiatrici	Tasso di astinenza RR 1.67 (1.30 a 2.15)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA gravi RR 1.11 (0.66 a 1.85)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																																																			
			EA qualsiasi RR 1.06 (1.01 a 1.13)	⊕⊕⊕⊕ ALTA																																																																			

Risorse necessarie
 Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	Si veda Report di valutazione economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo in termini di equità. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socioeconomico.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>-Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>-Weinberger AH, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 5 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning. L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · <i>Opportunità fisica.</i> Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · <i>Opportunità sociale.</i> Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. 	<p>Gli studi inclusi che prendono in considerazione l'aderenza alla terapia farmacologica come indicatore di accettabilità hanno spesso una durata di 6-8 settimane, inferiore alle comuni terapie farmacologiche. Inoltre spesso l'aderenza al trattamento è autoriferita dal fumatore.</p>

Accettabilità misurata come Drop out dovuti al trattamento

Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul **bupropione, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi**. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nella SoF di seguito riportata.

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con Placebo /Nessun Trattamento	Differenza tra rischi con bupropione
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale	12340 (25 RCT) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 1.37 (1.21 a 1.56)	Popolazione in studio 66 per 1.000	24 più per 1.000 (14 più a 37 più)
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione: adolescenti	134 (1 RCT) ¹¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	RR 0.84 (0.17 a 3.99)	Popolazione in studio 49 per 1.000	8 meno per 1.000 (41 meno a 147 più)
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione con BPCO	579 (2 RCT) ^{25,7}	⊕⊕○○ BASSA ^d	RR 1.29 (0.75 a 2.22)	Popolazione in studio 73 per 1.000	21 più per 1.000 (18 meno a 89 più)
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione	1018 (2 RCT) ^{13,26}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^e	RR 0.94 (0.66 a 1.33)	Popolazione in studio 109 per 1.000	7 meno per 1.000 (37

ione con patologia cardiovascolare					meno a 36 più)
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione con disturbi psichiatrici	2088 (3 RCT) ^{1,16,8}	⊕⊕○○ BASSA ^{e,f}	RR 1.11 (0.86 a 1.45)	Popolazione in studio	91 per 1.000 10 più per 1.000 (13 meno a 41 più)

Accettabilità misurata come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei **sostituti nicotinici con cerotto** ($n = 241$), **Vareniclina** ($n = 424$) e una **combinazione di cerotti e pastiglie** da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del **NRT** con cerotto superava l'80% mentre per la **Vareniclina** superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto **Vareniclina** e una combinazione di **NRT**. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con **NRT**, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.

Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.

Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour

	(COM-B) Model. International J environmental research and public health 2020;17 Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2021 Mar 4;79(1):26. DOI: 10.1186/s13690-021-00550-2.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento. <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

	GIUDIZI						
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si	Probabilmente si	Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si	Probabilmente si	Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale e che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare il bupropione rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione forte, basata su una qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione, complessivamente, è sostenuta da evidenze di qualità moderata nei pazienti ospedalizzati e psichiatrici, di qualità bassa in quelli con BPCO o con patologia cardiovascolare e nelle donne in gravidanza, per quanto riguarda il bilancio tra gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) e indesiderabili (numero di persone con eventi avversi a qualsiasi follow-up).

Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso del bupropione sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico del bupropione deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere. Il bupropione non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espirato e la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza del bupropione in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto al placebo/nessun Trattamento?

Autori: Saule R, Minozzi S

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

° Numero di persone astinenti, popolazione generale

46 ¹⁻⁴⁶	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1846/9714 (19.0%)	900/8152 (11.0%)	RR 1.64 (1.52 a 1.77)	71 più per 1.000 (da 57 più a 85 più)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------	------------------	------------------------------	--	------------------	---------

Numero di persone astinenti ospedalizzati

4 ^{14,30,32,33}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	103/423 (24.3%)	94/439 (21.4%)	RR 1.14 (0.89 a 1.45)	30 più per 1.000 (da 24 meno a 96 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	CRITICO
--------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	---	----------------------	---------

Numero di persone astinenti di minore età (età media 16 anni)

1 ³⁶	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	9/104 (8.7%)	6/103 (5.8%)	RR 1.49 (0.55 a 4.02)	29 più per 1.000 (da 26 meno a 176 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	--------------	------------------------------	--	---------------	---------

° Numero di persone astinenti, donne in gravidanza

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproduzione dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95 % CI)	Absoluto (95 % CI)		
2 ^{47,48}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^d	nessuno	3/35 (8.6%)	5/41 (12.2%)	RR 0.74 (0.21 a 2.64)	32 meno per 1.000 (da 96 meno a 200 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Numero di persone astinenti, persone con BPCO

2 ^{23,28}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^e	nessuno	45/290 (15.5%)	30/289 (10.4%)	RR 1.51 (0.98 a 2.31)	53 più per 1.000 (da 2 meno a 136 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Numero di persone astinenti, persone con comorbidità cardiovascolare

4 ^{14,26,32,33}	studi randomizzati	serio ^e	serio ^f	non importante	non importante	nessuno	165/695 (23.7%)	114/710 (16.1%)	RR 1.49 (1.20 a 1.84)	79 più per 1.000 (da 32 più a 135 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Numero di persone astinenti, persone con disturbi psichiatrici

5 ^{1,5,40,49,50}	studi randomizzati	serio ^g	non importante	non importante	non importante	nessuno	150/1095 (13.7%)	88/1085 (8.1%)	RR 1.67 (1.30 a 2.15)	54 più per 1.000 (da 24 più a 93 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	CRITICO
---------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	----------------	---------------------------------	---	----------------------	---------

^oNumero di persone con eventi avversi gravi, popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproduzione dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)		
21 2,3,12,13,14,16,17,22,24,27,29,36,39,42,43,46,49,51,52,53,54	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	139/6094 (2.3%)	107/4531 (2.4%)	RR 1.16 (0.90 a 1.48)	4 più per 1.000 (da 2 meno a 11 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	CRITICO

Numero di persone con qualsiasi evento avverso, popolazione generale

19 9,12,13,16,17,22,24,26,27,28,29,30,37,43,53,54,55,56,57	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	non importante	non importante	nessuno	3917/5978 (65.5%)	2827/4915 (57.5%)	RR 1.14 (1.11 a 1.18)	81 più per 1.000 (da 63 più a 104 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------------	----------------------	---------------------------------	--	----------------------	---------

Numero di persone ospedalizzate con eventi avversi gravi

1 ¹⁴	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	34/192 (17.7%)	37/200 (18.5%)	RR 0.96 (0.63 a 1.46)	7 meno per 1.000 (da 68 meno a 85 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Numero di persone ospedalizzate con qualsiasi evento avverso

1 ³⁰	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^d	nessuno	11/42 (26.2%)	4/43 (9.3%)	RR 2.82 (0.97 a 8.15)	169 più per 1.000 (da 3 meno a 665 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	------------------	----------------	---------------------------------	---	---------------	---------

Numero di persone adolescenti con eventi avversi gravi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproduzione dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁵⁶	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	2/209 (1.0%)	0/103 (0.0%)	RR 2.50 (0.12 a 51.15)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Numero di persone adolescenti con qualsiasi evento avverso

1 ⁵⁶	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante ^b	non importante	molto serio ^d	nessuno	47/73 (64.4%)	29/61 (47.5%)	RR 1.35 (0.99 a 1.85)	166 più per 1.000 (da 5 meno a 404 più)	⊕○○○ MOLT O BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	--	-------------------	---------

°Peso medio alla nascita; Popolazione: Donne in gravidanza

2 ^{47,48}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^k	nessuno	32	36	-	MD 122.64 maggiore (98.82 inferiore a 344.1 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	------------	---------

Numero di persone con BPCO con qualsiasi evento avverso

1 ²⁸	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^l	nessuno	90/204 (44.1%)	60/200 (30.0%)	RR 1.47 (1.13 a 1.91)	141 più per 1.000 (da 39 più a 273 più)	⊕⊕⊕ ○ MODE RATA	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	-----------------	---------

Numero di persone con patologie cardiovascolari con eventi avversi gravi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproduzione dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95 % CI)	Absoluto (95 % CI)		
1 ¹⁴	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	34/192 (17.7%)	37/200 (18.5%)	RR 0.96 (0.63 a 1.46)	7 meno per 1.000 (da 68 meno a 85 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

Numero di persone con patologie cardiovascolari con qualsiasi evento avverso

1 ²⁶	studi randomizzati	serio ^m	non importante ^b	non importante	serio ⁿ	nessuno	201/313 (64.2%)	181/313 (57.8%)	RR 1.11 (0.98 a 1.26)	64 più per 1.000 (da 12 meno a 150 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	------------	---------

Numero di persone con disturbi psichiatrici con eventi avversi gravi

2 ^{52,55}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^o	nessuno	30/1047 (2.9%)	27/1044 (2.6%)	RR 1.11 (0.66 a 1.85)	3 più per 1.000 (da 9 meno a 22 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	---------------	---------

Numero di persone con disturbi psichiatrici con qualsiasi evento avverso

1 ⁵⁵	studi randomizzati	non importante	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	742/1017 (73.0%)	696/1015 (68.6%)	RR 1.06 (1.01 a 1.13)	41 più per 1.000 (da 7 più a 89 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
-----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	---	-----------	---------

^oNumero di Abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95 % CI)	Assoluto (95 % CI)		
25 2,3,9,12,15,17,21,22,23,24,26,27,39,40,45,46,55,56,58,59,60,61,62,63	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	606/688 (8.8%)	359/5452 (6.6%)	RR 1.37 (1.21 a 1.56)	24 più per 1.000 (da 14 più a 37 più)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRITICO

Numero di Abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, adolescenti

1 ⁵⁶	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante ^b	non importante	molto serio ^d	nessuno	3/73 (4.1%)	3/61 (4.9%)	RR 0.84 (0.17 a 3.99)	8 meno per 1.000 (da 41 meno a 147 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	---------

Numero di Abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, persone con con comorbidità respiratorie

2 ^{23,28}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	27/290 (9.3%)	21/289 (7.3%)	RR 1.29 (0.75 a 2.22)	21 più per 1.000 (da 18 meno a 89 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Numero di Abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, persone con comorbidità cardiovascolare

2 ^{14,26}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	51/505 (10.1%)	56/513 (10.9%)	RR 0.94 (0.66 a 1.33)	7 meno per 1.000 (da 37 meno a 36 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	CRITICO
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	--	----------------------	---------

Numero di Abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, persone con disturbi psichiatrici

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproduzione dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	placebo /Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 ^{40,55,60}	studi randomizzati	serio ^p	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	107/1049 (10.2%)	95/1039 (9.1%)	RR 1.11 (0.86 a 1.45)	10 più per 1.000 (da 13 meno a 41 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; basso numero di eventi: <300.

b. Non applicabile per la presenza di un solo studio

c. Abbassato di 2 livelli imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100; bassa numerosità campionaria.

d. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100; numerosità campionaria molto bassa.

e. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e per "attrition bias"; 1 trial a rischio non chiaro per "reporting bias".

f. Abbassato di 1 livello per eterogeneità: I²=70%

g. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 4 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e per "attrition bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "reporting bias".

h. Abbassato di 1 livello per imprecisione: l'intervallo di confidenza comprende sia benefici che danni; basso numero di eventi: <300.

i. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 11 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment" e per "performance e detection bias" e 2 trial a rischio non chiaro per "attrition bias".

j. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e per "performance e detection bias".

k. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: numero molto basso di partecipanti allo studio (< 400 partecipanti).

l. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300); bassa numerosità campionaria; OIS non raggiunto.

m. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: trial a rischio non chiaro per tutti i domini

n. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervalli di confidenza che includono benefici e danni

o. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni;

p. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 2 trial sono a rischio non chiaro per "random sequence generation", "allocation concealment" e "performance e detection bias"; 1 trial a rischio alto per "attrition bias" e 1 a rischio non chiaro per "reporting bias"

Bibliografia

1. TP, George, JC, Vessicchio, A, Termine, TA, Bregartner, A, Feingold, BJ, Rounsaville, al, et. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. Biological Psychiatry; 2002.

2. LH, Ferry, RJ, Burchette. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers [Abstract]. *Journal of Addictive Diseases*; 1994.
3. LH, Ferry, AS, Robbins, PD, Scariati, A, Masterson, DE, Abbey, RJ, Burchette. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride. *Circulation*; 1992.
4. AE, Evins, T, Deckersbach, C, Cather, O, Freudenreich, MA, Culhane, DC, Henderson, al, et. Independent effects of tobacco abstinence and bupropion on cognitive function in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2005.
5. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res.* 2001 Nov;3(4):397-403. doi: 10.1080/14622200110073920.
6. B, Collins, P, Wileyto, F, Patterson, M, Rukstalis, J, Audrain-McGovern, V, Kaufmann, al, et. Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling. *Nicotine & Tobacco Research*; 2004.
7. RA, Brown, R, Niaura, EE, Lloyd-Richardson, DR, Strong, CW, Kahler, AM, Abrantes, al, et. Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research*; 2007.
8. MD, Levine, KA, Perkins, MA, Kalarchian, Y, Cheng, PR, Houck, JD, Slane, al, et. Bupropion and cognitive behavioural therapy for weight-concerned women smokers. *Archives of Internal Medicine*; 2010.
9. PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*; 2013.
10. JM, Schmitz, AL, Stotts, ME, Mooney, KA, Delaune, GF, Moeller. Bupropion and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation in women.[erratum appears in *Nicotine Tob Res.* 2007 Jul;9(7):785]. *Nicotine & Tobacco Research*; 2007.
11. N, Rovina, I, Nikoloutsou, G, Katsani, E, Dima, K, Fransis, C, Roussos, al, et. Effectiveness of pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation in actual clinical practice. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*; 2009.
12. DH, Gonzales, MA, Nides, LH, Ferry, RP, Kustra, BD, Jamerson, N, Segall, al, et. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: A randomized placebo-controlled study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 2001.
13. R, Fossati, G, Apolone, E, Negri, A, Compagnoni, C, LaVecchia, S, Mangano, al, et. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Archives of Internal Medicine*; 2007.
14. MJ, Eisenberg, SM, Grandi, A, Gervais, J, O'Loughlin, G, Paradis, S, Rinfret, al, et. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*; 2013.
15. OJ, Dalsgarð, NC, Hansen, U, Soes-Petersen, T, Evald, A, Høegholm, J, Barber, al, et. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine & Tobacco Research*; 2004.
16. LS, Cox, NL, Nollen, MS, Mayo, WS, Choi, B, Faseru, NL, Benowitz, al, et. Bupropion for smoking cessation in African American light smokers: a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*; 2012.
17. HJ, Aubin, F, Lebagry, I, Berlin, C, Bidaut-Mazel, J, Chemali-Hudry, G, Lagrue. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction*; 2004.
18. JS, Ahluwalia, KJ, Harris, D, Catley, KS, Okuyemi, MS, Mayo. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. *JAMA*; 2002.
19. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
20. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, MaudeGriFin R.. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. . *Archives of General Psychiatry* ; 2002.
21. D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides, C, Oncken, S, Azoulay, al, Billing, CB, et. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA*; 2006.
22. M, Nides, C, Oncken, D, Gonzalez, S, Rennard, EJ, Watsky, al, Anziano, R, et. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. *Archives of Internal Medicine*; 2006.
23. EJ, Wagena, PG, Knipschild, MJ, Huibers, EF, Wouters, CP, van, Schayck. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*; 2005.
24. JP, Zellweger, PL, Boelskei, L, Carrozzi, R, Sepper, R, Sweet, AZ, Hider. Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals. *American Journal of Health Behavior*; 2005.
25. M, Uyar, A, Filiz, N, Bayram, O, Elbek, H, Herken, A, Topcu, al, et. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi Medical Journal*; 2007.

26. S, Tonstad, C, Farsang, G, Klaene, K, Lewis, A, Manolis, AP, Perruchoud, al, et. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *European Heart Journal*; 2003.
27. P, Tonnesen, S, Tonstad, A, Hjalmarsen, F, Lebagry, PI, van, Spiegel, A, Hider, al, et. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *Journal of Internal Medicine*; 2003.
28. D, Tashkin, R, Kanner, W, Bailey, S, Buist, P, Anderson, M, Nides, al, et. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*; 2001.
29. 20001, SMK. A multi-center, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, parallel group, dose response evaluation of a new chemical entity (NCE) and Zyban (bupropion hydrochloride) sustained release (300mg/day) versus placebo as aids to smoking cessation. gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=SMK20001; (accessed 2 March 2020).
30. JA, Simon, C, Duncan, J, Huggins, S, Solkowitz, TP, Carmody. Sustained-release bupropion for hospital-based smoking cessation: a randomized trial. *Nicotine & Tobacco Research*; 2009.
31. P, Selby, B, Brands, N, Stepner. Retreatment with ZYban SR: 52 week follow-up of a Canadian Multicentre trial (POS3-63). Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting; 2003 February 19-22; New Orleans; 2003.
32. NA, Rigotti, AN, Thorndike, S, Regan, K, McKool, RC, Pasternak, Y, Chang, al, et. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*; 2006.
33. D, Planer, I, Lev, Y, Elitzur, N, Sharon, E, Ouzan, T, Pugatsch, al, et. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Archives of Internal Medicine*; 2011.
34. ME, Piper. Bupropion alone and in combination with nicotine gum: Efficacy, mediation and moderation. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*; 2007.
35. PS, Myles, K, Leslie, M, Angliss, P, Mezzavia, L, Lee. Effectiveness of bupropion as an aid to stopping smoking before elective surgery: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*; 2004.
36. ML, Muramoto, SJ, Leischow, D, Sherrill, E, Matthews, LJ, Strayer. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 2 dosages of sustained-release bupropion for adolescent smoking cessation. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*; 2007.
37. DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, TB, Baker. Psychological mediators of bupropion sustained-release treatment for smoking cessation. *Addiction*; 2008.
38. DE, Jorenby, JT, Hays, NA, Rigotti, S, Azoulay, EJ, Watsky, KE, Williams, al, et. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*; 2006.
39. RD, Hurt, DPL, Sachs, ED, Glover, KP, Offord, JA, Johnston, LC, Dale, al, et. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1997.
40. MA, Hertzberg, SD, Moore, ME, Feldman, JC, Beckham. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 2001.
41. S, Holt, C, Timu-Parata, S, Ryder-Lewis, M, Weatherall, R, Beasley. Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand. *Thorax*; 2005.
42. FM, Haggström, JM, Chatkin, E, Sussenbach-Vaz, DH, Cesari, CF, Fam, CC, Fritscher. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*; 2006.
43. DG, Gilbert, NE, Rabinovich, EA, Gilbert-Matuskowitz, KP, Klein, ML, Pergadia. Smoking cessation symptoms across 67 days compared with randomized controls-moderation by nicotine replacement therapy, bupropion, and negative-affect traits. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*; 2019.
44. HU, Wittchen, E, Hoch, J, Klotsche, S, Muehlig. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*; 2011.
45. ME, Piper, SS, Smith, TR, Schlam, MC, Fiore, DE, Jorenby, D, Fraser, al, et. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Archives of General Psychiatry*; 2009.
46. DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1999.
47. TN, Nanovskaya, C, Oncken, VM, Fokina, RS, Feinn, SM, Clark, H, West, al, et. Bupropion sustained release for pregnant smokers: a randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 2017.
48. AL, Stotts, TF, Northrup, PM, Cinciripini, JA, Minnix, JA, Blalock, PD, Mullen, al, et. Randomized, controlled pilot trial of bupropion for pregnant smokers: challenges and future directions. *American Journal of Perinatology*; 2015.
49. R, Anthenelli, N, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Reports of suicidal ideation and behavior in the EAGLES trial. Society for Research on Nicotine and Tobacco; 2016 March 03-05; USA; 2016.

50. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, Henderson DC, Schoenfeld DA, Goff DC, Rigotti NA. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Jun;25(3):218-25. doi: 10.1097/01.jcp.0000162802.54076.18.
51. PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*; 2013.
52. TP, George, JC, Vessicchio, KA, Sacco, AH, Weinberger, MM, Dudas, TM, Allen, al, et. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*; 2008.
53. JW, Tidey, DJ, Rohsenow, GB, Kaplan, RM, Swift, N, Reid. Effects of contingency management and bupropion on cigarette smoking in smokers with schizophrenia. *Psychopharmacology*; 2011.
54. D, Kalman, L, Herz, P, Monti, CW, Kahler, M, Mooney, S, Rodrigues, al, et. Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*; 2011.
55. R, Anthenelli, N, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Reports of suicidal ideation and behavior in the EAGLES trial. *Proceedings of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, USA 3rd - 5th March*; 2016.
56. KM, Gray, MJ, Carpenter, NL, Baker, KJ, Hartwell, AL, Lewis, DW, Hiott, al, et. Bupropion SR and contingency management for adolescent smoking cessation. *Journal of Substance Abuse Treatment*; 2011.
57. D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides. Varenicline effective for smoking cessation. *Journal of Family Practice*; 2006.
58. DP, Tashkin, S, Rennard, JT, Hays, W, Ma, D, Lawrence, TC, Lee. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest*; 2011.
59. DE, Jorenby, JT, Hays, NA, Rigotti, S, Azoulay, EJ, Watsky, al, Williams,KE,et. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA*; 2006.
60. E, Weiner, MP, Ball, AS, Buchholz, JM, Gold, AE, Evins, RP, McMahon, al, et. Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*; 2012.
61. LX, Sheng, YL, Tang, ZN, Jiang, CH, Yao, JY, Gao, GZ, Xu, al, et. Sustained-release bupropion for smoking cessation in a Chinese sample: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nicotine & Tobacco Research*; 2013.
62. M, Karam-Hage, S, Strobbe, JD, Robinson, KJ, Brower. Bupropion-SR for smoking cessation in early recovery from alcohol dependence: a placebo-controlled, double-blind pilot study. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*; 2011.
63. SM, Hall, GL, Humfleet, VI, Reus, RF, Munoz, DT, Hartz, R, Maude-Griffin. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Archives of General Psychiatry*; 2002.

Evidence to Decision Framework (citisina vs placebo o nessun trattamento)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la citisina rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	citisina
CoNFRONTO:	placebo/nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up ≥ 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up ≥ 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up ≥ 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #2c5e8c; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Nº dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d9d9d9;">Rischio con Placebo/Nessun Trattamento</th> <th style="background-color: #d9d9d9;">Rischio con Citisina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa misurata con monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita) Popolazione: Fumatori in generale</td> <td>21 per 1.000</td> <td style="background-color: #d9d9d9;">85 per 1.000 (43 a 169)</td> <td style="background-color: #d9d9d9;">RR 3.98 (2.01 a 7.87)</td> <td>937 (2 RCT)^{1,2}</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Spiegazioni</i> a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: numero di eventi < a 300 e presenza di 2 soli studi</p> <p><i>Bibliografia</i> 1.Vinnikov D, Brimkulov N,Burjubaeva A.. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. . Journal of Smoking cessation ; 2008 . 2.R, West, W, Zatonski, M, Cedzynska, D, Lewandowska, J, Pazik, al, Aveyard,PA,et. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. New England Journal of Medicine; 2011.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con Citisina	*Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa misurata con monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita) Popolazione: Fumatori in generale	21 per 1.000	85 per 1.000 (43 a 169)	RR 3.98 (2.01 a 7.87)	937 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^a	<p>La revisione di Tutka 2019, segnalata da un membro del panel, è stata esclusa per gli effetti desiderabili perché include anche studi con follow-up inferiore a 6 mesi (criterio inclusione). Gli studi disponibili con follow up superiore a 6 mesi sono già inclusi nella revisione di Cahill 2016. Inoltre, la revisione non valuta la qualità degli studi inclusi.</p> <p>Dopo la segnalazione abbiamo incluso i dati relativi agli eventi avversi perché in quel caso la durata del follow up è irrilevante.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove								
	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con Citisina														
*Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi (astinenza continuativa misurata con monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita) Popolazione: Fumatori in generale	21 per 1.000	85 per 1.000 (43 a 169)	RR 3.98 (2.01 a 7.87)	937 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa ^a											
Effetti indesiderabili																
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ● Non 	Esiti non riportati (Cahill 2016)				<p>Eventi avversi (Nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale, secchezza delle fauci; sintomatologia di grado lieve/moderato): RR= 1.10 (0.95-1.28); (n. 6 studi con follow up qualsiasi) (Tutka 2019)</p> <p>Eventi avversi gravi:</p>											

		Nessuna differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi gravi tra il gruppo che aveva ricevuto citisina o placebo. Nessun evento avverso grave correlato al trattamento.
--	--	--

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto citisina vs placebo/nessun trattamento, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>bassa</i></p>	

Valori
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza variabilità ○ Possibile importante incertezza variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza variabilità importante ○ Nessuna incertezza variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori e le preferenze che le persone attribuiscono ai diversi esiti di un trattamento farmacologico.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per le persone trattate con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p>	

	<p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885</p> <p>Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive															
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>TASSO DI ASTINENZA RR 3.98 (2.01 a 7.87)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>NR</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	TASSO DI ASTINENZA RR 3.98 (2.01 a 7.87)	⊕⊕○○ BASSA	NR	-	<p>RISCHI</p> <p>RR= 1.10 (0.95-1.28); (n. 6 studi con follow up qualsiasi) (<i>Tutka 2019</i>)</p>
	BENEFICI		RISCHI														
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)													
Popolazione generale	TASSO DI ASTINENZA RR 3.98 (2.01 a 7.87)	⊕⊕○○ BASSA	NR	-													

Risorse necessarie
 Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ● Non so 	Non sono stati reperiti studi in merito al trattamento in oggetto	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	non sono stati reperiti studi in merito al trattamento in oggetto	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Non sono stati reperiti studi in merito al trattamento in oggetto	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socio economico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · <i>Opportunità fisica.</i> Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · <i>Opportunità sociale.</i> Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. <p>Accettabilità come aderenza al trattamento</p> <p>McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto (n = 241), Vareniclina (n = 424) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca (n = 421), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.</p>	<p>Nessuno studio ha considerato l'accettabilità per la Citisina</p>
---	--	--

	<p>La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza, erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p> <p>Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati (n=16). L'analisi condotta sugli studi RCT (n=4) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2</p>	
--	--	--

Fattibilità
 È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento 	

	<p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
qualita' delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualita' delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equita'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da fumo, il Panel suggerisce di utilizzare la Citisina rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

È altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra citisina e altri farmaci, infatti il 90-95% di citisina viene eliminato rapidamente come farmaco immodificato dal rene (Tutka et al., 2019). Pertanto per la somministrazione di citisina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico della citisina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei relativi bassi costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di citisina, il personale sanitario dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

Esistono evidenze estremamente limitate per quanto riguarda gli effetti indesiderabili da citisina (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up) nella popolazione generale.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della citisina, rivolti ai medici specialisti e non, e la disponibilità della citisina nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con citisina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espirato e la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con citisina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di citisina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi RCT sull'efficacia, sulla sicurezza e sulla costo-efficacia della citisina, utilizzando schemi con diverso dosaggio, posologia e durata di trattamento (follow-up di almeno 6 mesi per la valutazione della cessazione da fumo e di almeno 3 mesi per la valutazione dell'aderenza alla terapia) e studi sulla standardizzazione della preparazione galenica di citisina, compresa la tipologia di formulazione (ad esempio, capsule, gelatine, compresse, soluzione orale).

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza della citisina in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio pazienti ospedalizzati, con BPCO, con patologia cardiovascolare o psichiatrica, fumatori non motivati a smettere di fumare, fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla citisina sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la citisina rispetto a Placebo/Nessun Trattamento?

Autori: Saulle R., Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Citisina	Placebo/Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di astinenti, popolazione generale

2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	40/470 (8.5%)	10/467 (2.1%)	RR 3.98 (2.01 a 7.87)	64 più per 1.000 (da 22 più a 147 più)	⊕⊕○○ BAS SA	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	----------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: numero di eventi < a 300 e presenza di 2 soli studi

Bibliografia

- Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. . Journal of Smoking cessation ; 2008 .
- R, West, W, Zatonski, M, Cedzynska, D, Lewandowska, J, Pazik, al, Aveyard, PA,et. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. New England Journal of Medicine; 2011.

Evidence to Decision Framework (nortriptilina vs placebo o nessun trattamento)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la nortriptilina rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	nortriptilina
CONFRONTO:	placebo/nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati		

- Grandi
- Variano
- Non

so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con Placebo/Nesun Trattamento	Rischio con nortriptilina			
Numero di persone astinenti; Follow up > 6 mesi; (astinenza continuativa/puntuale, misurata tramite monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita); Popolazione: Fumatori in generale escluse donne in gravidanza	99 per 1.000	201 per 1.000 (147 a 275)	RR 2.03 (1.48 a 2.78)	975 (6 RCI) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
*Numero di persone astinenti con comorbidità respiratorie; Follow up: fino 6 mesi; (astinenza prolungata, misurata con cotinina nelle urine); Popolazione: Fumatori con diagnosi di BPCO)	83 per 1.000	212 per 1.000 (51 a 881)	RR 2.54 (0.61 a 10.57)	76 (1 RCI) ⁵	⊕⊕○○ Bassa ^{c,d,e}

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation" e "allocation concealment"; 3 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "attrition bias".

b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300); bassa numerosità campionaria

c. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: lo studio è ad alto rischio per la non aderenza al protocollo di studio.

d. Non applicabile per la presenza di un solo studio

e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: l'intervallo di confidenza include sia apprezzabili danni che benefici

Bibliografia

1. da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT-C.. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. . Chest ; 2002.

2. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, MaudeGriffin R.. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. . Archives of General Psychiatry ; 2002.

3. FM, Haggström, JM, Chatkin, E, Sussenbach-Vaz, DH, Cesari, CF, Fam, CC, Fritscher. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics; 2006.

4. AV, Prochazka, MJ, Weaver, RT, Keller, GE, Fryer, PA, Licari, D, Lofaso. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. Archives of Internal Medicine; 1998.

5. EJ, Wagena, PG, Knipschild, MJ, Huibers, EF, Wouters, CP, van, Schayck. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. Archives of Internal Medicine; 2005.

	6.Hall SM, Reus VI,Munoz RF,Sees KL,Humfleet G,Hartz DT,et al.. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. . Archives of General Psychiatry ; Archives of General Psychiatry 1998	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ● Non 	<p>Esito: Numero di persone con eventi avversi</p> <p><i>-EA gravi in popolazione generale: non stimabile (1 RCT, 103 partecipanti, qualità delle prove: molto bassa)</i></p>	<p>Il panel suggerisce che per i noti effetti collaterali della nortriptilina, usato generalmente come antidepressivo (aritmie, ipotensione), se ne raccomanda un uso prudente come trattamento per la cessazione dal fumo .</p>
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno incluso 	<p>Nel confronto NORTRIPTILINA VS PLACEBO /NESSUN TRATTAMENTO, gli esiti di efficacia (astinenza) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>bassa</i></p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Persone con BPCO: <i>bassa</i> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>molto bassa (EA gravi)</i></p> <p>Gli esiti di sicurezza (drop out dovuti al trattamento) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>bassa</i></p>	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor</p>	

<p>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi di dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>Dube SR , Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 2.03 (1.48 a 2.78)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>EA gravi Non stimabile</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>Tasso di astinenza RR 2.54 (0.61 a 10.57)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>					BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 2.03 (1.48 a 2.78)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi Non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	BPCO	Tasso di astinenza RR 2.54 (0.61 a 10.57)	⊕⊕○○ BASSA	NR	NR
		BENEFICI		RISCHI																				
	Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)																			
	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 2.03 (1.48 a 2.78)	⊕⊕○○ BASSA	EA gravi Non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA																			
BPCO	Tasso di astinenza RR 2.54 (0.61 a 10.57)	⊕⊕○○ BASSA	NR	NR																				

Risorse necessarie
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ● Non so 	Si veda il Report di valutazione economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Si veda il Report di valutazione economica	

Costo-efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Si veda il Report di valutazione economica</p>	
--	---	--

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo condotti in Europa. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle</p>	

	<p>persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socioeconomico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2014;22(5): 373-83</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>Eur J Public Health</i> 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p>	
--	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Si ○ Varia ○ Non 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato cinque studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle 	<p>Nessuno studio ha considerato l'accettabilità per la Nortriptilina</p>

bassi dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica.

- *Reflective motivation.* Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT.

- *Automatic motivation.* Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

- *Opportunità fisica.* Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

- *Opportunità sociale.* Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità misurata come Drop out

Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul bupropione, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nella SoF di seguito riportata.

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con Placebo/nessun Trattamento	Differenza tra rischi con NORTRIPTILINA
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale	537 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA _{a,b}	RR 1.99 (1.18 a 3.36)	Popolazione in studio	
				70 per 1.000	69 più per 1.000 (13 più a 165 più)

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotini con cerotto (*n* = 241), Vareniclina (*n* = 424) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca (*n* = 421), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

	<p>La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p> <p>Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati (n=16). L'analisi condotta sugli studi RCT (n=4) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N. Antidepressants for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. DOI: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
--	--	--

Fattibilità
 È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso 	

	<p>dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale).</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso

	Giudizi						
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si	Probabilmente si	Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si	Probabilmente si	Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da fumo, il Panel suggerisce di utilizzare la nortriptilina rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa].

Nota: Il Panel suggerisce che per i noti effetti collaterali della nortriptilina (aritmie, ipotensione), usata generalmente come antidepressivo, se ne raccomanda un uso prudente come trattamento per la cessazione dal fumo.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

La nortriptilina (NT), come gli altri antidepressivi triciclici, è metabolizzata dall'isoenzima CYP2D6, principalmente a livello epatico (Hicks et al., 2017). Il CYP2D6 è altamente polimorfico nella popolazione, tanto da poter identificare almeno 3 gruppi di popolazione con capacità diverse di metabolizzare la Nortriptilina (metabolizzatori lenti o PM, rapidi e ultrarapidi o UR) (Darney et al., 2021). I PM hanno livelli plasmatici alti di NT che possono essere causa di effetti avversi, mentre gli UR non hanno dosi circolanti efficaci, quando trattati con la dose standard (compresa tra 25 e 150 mg/kg p.c.). Pertanto è consigliabile caratterizzare i pazienti con un semplice test di genotipizzazione per i polimorfismi del CYP2D6, per aggiustare la dose (medicina personalizzata): si stima infatti che la dose nei PM debba essere ridotta al 50% e negli UR aumentata fino

al 230%. Inoltre l'isoenzima può essere inibito da diversi farmaci (neurolettici, beta-bloccanti ed antiaritmici per fare alcuni esempi) e anche dal bupropione (Sager et al., 2017), per cui terapie combinate debbono essere attentamente valutate perché possono provocare sostanziali diminuzioni del metabolismo degli antidepressivi triciclici e marcati aumenti delle concentrazioni plasmatiche.

Nel prescrivere nortriptilina al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione la possibile ridotta accettabilità e aderenza al trattamento per i noti effetti collaterali.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con nortriptilina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espilato e la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con nortriptilina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di nortriptilina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi RCT di alta qualità metodologica e con un follow-up di almeno 6 mesi per la valutazione della cessazione dal fumo e di almeno 3 mesi per l'aderenza alla terapia, condotti in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio in pazienti con patologia cardiovascolare o psichiatrica, in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla nortriptilina sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinic.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la nortriptilina rispetto a placebo/nessun Trattamento?

Autori: Saulle R., Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	nortriptilina	Placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti, popolazione generale

6 ^{1,2,3,4,5,6}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	96/480 (20.0%)	49/495 (9.9%)	RR 2.03 (1.48 a 2.78)	102 più per 1.000 (da 48 più a 176 più)	⊕⊕ ⊖ BASSA	CRITICO
--------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	---------------	------------------------------	--	------------------	---------

°Numero di astinenti, persone con BPCO

1 ⁵	studi randomizzati	serio ^c	non importante ^d	non importante	serio ^e	nessuno	11/52 (21.2%)	2/24 (8.3%)	RR 2.54 (0.61 a 10.57)	128 più per 1.000 (da 33 meno a 798 più)	⊕⊕ ⊖ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	---------------	-------------	-------------------------------	---	------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, popolazione generale, escluse donne in gravidanza

1 ³	studi randomizzati	serio ^f	non importante ^d	non importante	molto serio ^g	nessuno	0/52 (0.0%)	0/51 (0.0%)	non stimabile		⊕⊖ ⊖ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	-------------	-------------	---------------	--	------------------------	---------

Numero di Abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, popolazione generale, escluse donne in gravidanza

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	nortriptilina	Placebo/ Nessun Trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4 ^{3,4,5,7}	studi randomizzati	serio ^h	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	36/265 (13.6%)	19/272 (7.0%)	RR 1.99 (1.18 a 3.36)	69 più per 1.000 (da 13 più a 165 più)	⊕⊕ ⊕ BAS SA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation" e "allocation concealment"; 3 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "attrition bias".

b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300); bassa numerosità campionaria

c. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: lo studio è ad alto rischio per la non aderenza al protocollo di studio.

d. Non applicabile per la presenza di un solo studio

e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: l'intervallo di confidenza include sia apprezzabili danni che benefici

f. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: lo studio ha un rischio non chiaro per "random sequence generation", per "allocation concealment" e per "attrition bias"

g. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: nessun evento avverso riportato e bassa numerosità campionaria: circa 100 partecipanti in totale

h. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 3 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 3 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "attrition bias".

Bibliografia

1. da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT-C. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortriptyline to placebo. *Chest*; 2002.
2. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude GriFin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Archives of General Psychiatry*; 2002.
3. FM, Haggström, JM, Chatkin, E, Sussenbach-Vaz, DH, Cesari, CF, Fam, CC, Fritscher. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*; 2006.
4. AV, Prochazka, MJ, Weaver, RT, Keller, GE, Fryer, PA, Licari, D, Lofaso. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Archives of Internal Medicine*; 1998.
5. EJ, Wagena, PG, Knipschild, MJ, Huibers, EF, Wouters, CP, van, Schayck. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*; 2005.
6. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Archives of General Psychiatry*; *Archives of General Psychiatry* 1998.

7. SM, Hall, GL, Humfleet, VI, Reus, RF, Munoz, J, Cullen. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *American Journal of Psychiatry*; 2004.

Evidence to Decision Framework (bupropione vs vareniclina)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto alla vareniclina?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione
CoNFRONTO:	vareniclina
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
Setting:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipi (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Vareniclina</th> <th>Rischio con bupropione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Numero di astinenti; Popolazione generale</td> <td>212 per 1.000</td> <td>151 per 1.000 (136 a 168)</td> <td>RR 0.71 (0.64 a 0.79)</td> <td>6286 (6 RCT)^{1,2} _{3,4,5,6}</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipi (studi)	Qualità delle prove	Rischio con Vareniclina	Rischio con bupropione	Numero di astinenti; Popolazione generale	212 per 1.000	151 per 1.000 (136 a 168)	RR 0.71 (0.64 a 0.79)	6286 (6 RCT) ^{1,2} _{3,4,5,6}	⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipi (studi)				Qualità delle prove								
	Rischio con Vareniclina	Rischio con bupropione														
Numero di astinenti; Popolazione generale	212 per 1.000	151 per 1.000 (136 a 168)	RR 0.71 (0.64 a 0.79)	6286 (6 RCT) ^{1,2} _{3,4,5,6}	⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta											
<i>Bibliografia</i>																
<p>1. Benli AR, Erturhan S, Oruc MA, Kalpakci P, Sunay D, Demirel Y.. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. <i>Tobacco Induced Diseases</i>; 2017.</p>																
<p>2. PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. <i>JAMA Psychiatry</i>; 2013.</p>																
<p>3. RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St, Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. <i>Lancet</i>; 2016 April 22nd [Epub ahead of print].</p>																
<p>4. DE, Jorenby, JT, Hays, NA, Rigotti, S, Azoulay, EJ, Watsky, al, Williams, KE, et. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. <i>JAMA</i>; 2006.</p>																
<p>5. D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides, C, Oncken, S, Azoulay, al, Billing, CB, et. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. <i>JAMA</i>; 2006.</p>																
<p>6. M, Nides, C, Oncken, D, Gonzalez, S, Rennard, EJ, Watsky, al, Anziano, R, et. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. <i>Archives of Internal Medicine</i>; 2006.</p>																
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive											

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non

so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità prove
	Rischio con Vareniclina	Rischio con bupropione			
Eventi avversi gravi; Popolazione generale	17 per 1.000	23 per 1.000 (16 a 34)	RR 1.39 (0.94 a 2.04)	4742 (4 RCT) ^{2,3}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}
Eventi avversi (qualsiasi); Popolazione generale	763 per 1.000	747 per 1.000 (724 a 763)	RR 0.98 (0.95 a 1.00)	5780 (5 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ ⊕ Alta ^{3,4,5}
Eventi avversi (gravi); Popolazione con comorbidità psichiatriche	22 per 1.000	28 per 1.000 (17 a 49)	RR 1.27 (0.74 a 2.18)	2043 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^{b,c}
Eventi avversi (qualsiasi); Popolazione con comorbidità psichiatriche	763 per 1.000	733 per 1.000 (694 a 771)	RR 0.96 (0.91 a 1.01)	2043 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^{c,d}

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro per "performance e detection bias" e 1 trial a rischio non chiaro di "attrition bias".

b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni; numero di eventi <300.

c. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio

d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervallo di confidenza che oltrepassa la linea del non effetto

Bibliografia

1. Benli AR, Erturhan S, Oruc MA, Kalpakci P, Sunay D, Demirel Y. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. *Tobacco Induced Diseases*; 2017.

2. PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*; 2013.

	<p>3.RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet; 2016 April 22nd [Epub ahead of print].</p> <p>4.D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides, C, Oncken, S, Azoulay, al, Billing,CB,et. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. JAMA; 2006.</p> <p>5.M, Nides, C, Oncken, D, Gonzalez, S, Rennard, EJ, Watsky, al, Anziano,R,et. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. Archives of Internal Medicine; 2006.</p> <p>6.Gray KM, Carpenter MJ,Lewis AL,Klintworth EM,Upadhyaya HP.. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. . Nicotine & Tobacco Research; 2012.</p>	
--	---	--

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ○ ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno incluso 	<p>bassa Bassa</p> <p>studio</p> <p>Nel confronto bupropione vs vareniclina, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove: -nella popolazione generale: "alta" Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) valutati hanno una qualità prove: -nella popolazione generale: bassa (EA gravi); alta (EA qualsiasi) -per sottogruppi di popolazione: · Pazienti con patologie psichiatriche: <i>moderata (EA gravi, qualsiasi)</i></p>	

Valori
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi</p>	

	<p>di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>-Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>-Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 0.71 (0.64 a 0.79)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>EA gravi RR 1.39 (0.94 a 2.04)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 0.98 (0.95 a 1.00)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> </tr> <tr> <td>Disturbi psichiatrici</td> <td></td> <td></td> <td>EA gravi RR 1.27 (0.74 a 2.18)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>EA qualsiasi RR 0.96 (0.91 a 1.01)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 0.71 (0.64 a 0.79)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi RR 1.39 (0.94 a 2.04)	⊕⊕○○ BASSA				EA qualsiasi RR 0.98 (0.95 a 1.00)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Disturbi psichiatrici			EA gravi RR 1.27 (0.74 a 2.18)	⊕⊕⊕○ MODERATA				EA qualsiasi RR 0.96 (0.91 a 1.01)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
	BENEFICI		RISCHI																													
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)																												
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 0.71 (0.64 a 0.79)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi RR 1.39 (0.94 a 2.04)	⊕⊕○○ BASSA																												
			EA qualsiasi RR 0.98 (0.95 a 1.00)	⊕⊕⊕⊕ ALTA																												
Disturbi psichiatrici			EA gravi RR 1.27 (0.74 a 2.18)	⊕⊕⊕○ MODERATA																												
			EA qualsiasi RR 0.96 (0.91 a 1.01)	⊕⊕⊕○ MODERATA																												

Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda il Report di valutazione economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Si veda il Report di valutazione economica	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input checked="" type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento	Si veda il Report di valutazione economica	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia studio ○ Nessuno incluso 		
<p>Equità</p> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo condotti in Europa. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo sulle disuglianze. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, di follow up, nelle persone in trattamento con NRT con alto livello socioeconomico e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso SES.</p> <p>Bibliografia</p>	

	<p>-Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>-Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>-Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 5 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), Nuova Zelanda e Canada e ha coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle bassi dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. 	



· *Automatic motivation.* Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

· *Opportunità fisica.* Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

· *Opportunità sociale.* Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità misurata come drop out

Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul bupropione, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nella SoF di seguito riportata.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con vareniclin a	Rischio con bupropione			
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale	103 per 1.000	115 per 1.000 (99 a 135)	RR 1.12 (0.96 a 1.31)	6103 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	 Bassa ^c
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione con comorbidità psichiatriche	106 per 1.000	99 per 1.000 (76 a 129)	RR 0.93 (0.72 a 1.21)	2043 (1 RCT) ²	 Moderata ^{a,b}

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni; numero di eventi <300.

b. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio

c. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni.

Bibliografia

1. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, Brown VL, Engelmann JM, Wetter DW. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry.* 2013 May;70(5):522-33. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.678.
2. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
3. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):56-63. doi: 10.1001/jama.296.1.56. Erratum in: *JAMA.* 2006 Sep 20;296(11):1355.
4. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine

receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):47-55. doi: 10.1001/jama.296.1.47.

5. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1561-8. doi: 10.1001/archinte.166.15.1561.

6. Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine Tob Res*. 2012 Feb;14(2):234-9. doi: 10.1093/ntr/ntr130.

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.

Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N.

Antidepressants for smoking cessation.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031.

DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.

Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. *International J environmental research and public health* 2020;17

Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

	Giudizi						
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di non utilizzare il bupropione rispetto alla vareniclina [Raccomandazione forte basata su una qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione di non utilizzare il bupropione rispetto alla vareniclina tiene conto anche dei costi economici del trattamento. In Italia, la vareniclina è rimborsabile dall'SSN per i fumatori adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre il bupropione non è rimborsabile, quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

Considerazioni per l'implementazione

La raccomandazione di non utilizzare il bupropione rispetto alla vareniclina tiene conto anche dei costi economici del trattamento. In Italia, la vareniclina è rimborsabile dall'SSN per i fumatori adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre il bupropione non è rimborsabile, quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco. Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso. Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione o vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato e/o la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione o vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione o vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione in confronto o in associazione alla vareniclina, sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Dovrebbero essere inoltre condotti sull'efficacia e sicurezza del bupropione in confronto o in associazione alla vareniclina, in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto alla vareniclina?

Autori: Saulle R, Minozzi S

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	vareniclina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

bNumero di persone astinenti, popolazione generale

6 1,2,3,4,5,6	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	474/3096 (15.3%)	677/3190 (21.2%)	RR 0.71 (0.64 a 0.79)	62 meno per 1.000 (da 76 meno a 45 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------------	---------------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Eventi avversi gravi, popolazione generale

4 2,3,6,7	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	55/2248 (2.4%)	42/2494 (1.7%)	RR 1.39 (0.94 a 2.04)	7 più per 1.000 (da 1 meno a 18 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Qualsiasi evento avverso, popolazione generale

5 1,2,3,5,6	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1997/2718 (73.5%)	2335/3062 (76.3%)	RR 0.98 (0.95 a 1.00)	15 meno per 1.000 (da 38 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------------	----------------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Eventi avversi gravi, persone con comorbidità psichiatriche

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	varencina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante ^e	non importante	serio ^b	nessuno	29/101 7 (2.9%)	23/102 6 (2.2%)	RR 1.27 (0.74 a 2.18)	6 più per 1.000 (da 6 meno a 26 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Qualsiasi evento avverso, persone con comorbidità psichiatriche

1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante ^e	non importante	serio ^d	nessuno	742/1017 (73.0%)	783/1026 (76.3%)	RR 0.96 (0.91 a 1.01)	31 meno per 1.000 (da 69 meno a 8 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	---------------------	---------------------------------	--	------------------	---------

Numero di abbandoni dovuti al trattamento, popolazione generale

6 ^{2,3,4,5,6,7}	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	281/2917 (9.6%)	328/3186 (10.3%)	RR 1.12 (0.96 a 1.31)	12 più per 1.000 (da 4 meno a 32 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------------------	--------------------	-------	----------------	----------------	--------------------	---------	--------------------	---------------------	---------------------------------	---	---------------	---------

Numero di abbandoni dovuti al trattamento, persone con disturbi psichiatrici

1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante ^e	non importante	serio ^b	nessuno	101/1017 (9.9%)	109/1026 (10.6%)	RR 0.93 (0.72 a 1.21)	7 meno per 1.000 (da 30 meno a 22 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	--------------------	---------------------	---------------------------------	--	------------------	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro per "performance e detection bias" e 1 trial a rischio non chiaro di "attrition bias".
- b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni; numero di eventi <300.
- c. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio
- d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervallo di confidenza che oltrepassa la linea del non effetto
- e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni.

Bibliografia

1. Benli AR, Erturhan S, Oruc MA, Kalpakci P, Sunay D, Demirel Y.. A comparison of the efficacy of varenicline and bupropion and an evaluation of the effect of the medications in the context of the smoking cessation programme. *Tobacco Induced Diseases* ; 2017.
2. PM, Cinciripini, JD, Robinson, M, Karam-Hage, JA, Minnix, C, Lam, F, Versace, al, et. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*; 2013.
3. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
4. DE, Jorenby, JT, Hays, NA, Rigotti, S, Azoulay, EJ, Watsky, al, Williams, KE, et. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA*; 2006.
5. D, Gonzales, SI, Rennard, M, Nides, C, Oncken, S, Azoulay, al, Billing, CB, et. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA*; 2006.
6. M, Nides, C, Oncken, D, Gonzalez, S, Rennard, EJ, Watsky, al, Anziano, R, et. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist. *Archives of Internal Medicine*; 2006.
7. Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP.. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. . *Nicotine & Tobacco Research*; 2012.

Evidence to Decision Framework (vareniclina vs NRT)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la vareniclina rispetto alla terapia Sostitutiva con nicotina (NRT)?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	vareniclina
CoNFRONTO:	NRT
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
Setting:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● ○ Variano ○ Non <p style="text-align: center;">Grandi so</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetti relativi (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th>Rischio con varenicina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*Numero di persone astinenti; Popolazione generale</td> <td>189 per 1.000</td> <td>237 per 1.000 (216 a 259)</td> <td>RR 1.25 (1.14 a 1.37)</td> <td>6264 (8 RCT)^{1,2} 3,4,5,6,7,8</td> <td>⊕⊕⊕ ○ Modera ta^a</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetti relativi (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con NRT	Rischio con varenicina	*Numero di persone astinenti; Popolazione generale	189 per 1.000	237 per 1.000 (216 a 259)	RR 1.25 (1.14 a 1.37)	6264 (8 RCT) ^{1,2} 3,4,5,6,7,8	⊕⊕⊕ ○ Modera ta ^a	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetti relativi (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove								
	Rischio con NRT	Rischio con varenicina														
*Numero di persone astinenti; Popolazione generale	189 per 1.000	237 per 1.000 (216 a 259)	RR 1.25 (1.14 a 1.37)	6264 (8 RCT) ^{1,2} 3,4,5,6,7,8	⊕⊕⊕ ○ Modera ta ^a											
<p><i>Spiegazioni</i></p> <p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 3 degli 8 studi sono stati giudicati ad alto rischio avendo un disegno in aperto (open-label)</p> <p><i>Bibliografia</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. . Thorax; 2008. 2. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL, et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks. JAMA; 2016. 3. RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St, Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet; 2016 April 22nd [Epub ahead of print]. 4. MA, De, Dios, BJ, Anderson, C, Stanton, DA, Audet, M, Stein. Project Impact: a pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latino light smokers. Journal of Substance Abuse Treatment; 2012. 5. MD, Stein, CM, Caviness, ME, Kurth, D, Audet, J, Olson, BJ, Anderson. Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: A randomized clinical trial. Drug and Alcohol Dependence; 2013. 6. G, Heydari, F, Talischi, SF, Tafti, MR, Masjedi. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease; 2012. 7. Rose JE, Behm FM. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. . American Journal of Psychiatry; 2013. 8. Tsukahara H, Noda K, Keijiro S. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers. Circulation Journal ; 2010. 																
<p>Effetti indesiderabili</p> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>																

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ● Non 	Esiti non riportati	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno incluso 	bassa Nel confronto vareniclina vs NRT, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove: -nella popolazione generale: moderata	
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante ○ Incertezza ○ Variabilità ○ Possibile importante ○ Incertezza ○ Variabilità ● Probabilmente ○ Nessuna incertezza ○ Variabilità ○ Importante ○ Nessuna incertezza ○ Variabilità ○ Importante 	La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti. La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo di sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia . Tra i componenti del panel del panel della I.G FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti. Sono stati considerati critici i seguenti esiti:	

	<p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885.</p>	
--	--	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive															
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.25 (1.14 a 1.37)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.25 (1.14 a 1.37)	⊕⊕⊕○ MODERATA	NR		
	BENEFICI		RISCHI														
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)													
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.25 (1.14 a 1.37)	⊕⊕⊕○ MODERATA	NR														

Risorse necessarie
 Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ● Varia ● Non so 	Si veda Report di valutazione economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente 	La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo. Impatto sul genere	

<p>migliora <input type="radio"/> Migliora <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non</p> <p>l'equità l'equità so</p>	<p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo sulle disuguaglianze. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni di follow up, nelle persone in trattamento con NRT con alto livello socioeconomico e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socioeconomico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2014;22(5): 373-83</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>Eur J Public Health</i> 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p><input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente <input checked="" type="radio"/> Probabilmente <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia</p> <p>no si</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina. Solo uno studio ha trattato in maniera specifica l'accettabilità misurata come aderenza ad un trattamento con vareniclina.</p>	<p>Gli studi inclusi che prendono in considerazione l'aderenza alla</p>

<p>o Non</p>	<p>so</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle bassi dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · <i>Opportunità fisica.</i> Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · <i>Opportunità sociale.</i> Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. <p>Accettabilità misurata come aderenza al trattamento</p> <p>McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto (n = 241), Vareniclina (n = 424) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca (n = 421), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e pastiglie risultava essere inferiore al 50%.</p>	<p>terapia farmacologica come indicatore di accettabilità hanno spesso una durata di 6-8 settimane, inferiore alle comuni terapie farmacologiche. Inoltre spesso l'aderenza al trattamento è autoriferita dal fumatore.</p>
--------------	--	---

	<p>La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p> <p>Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati (n=16). L'analisi condotta sugli studi RCT (n=4) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza al trattamento era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N. Antidepressants for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. DOI: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
--	---	--

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non 	<p>no</p> <p>si</p> <p>so</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici. Non sono stati identificati studi specifici sulla fattibilità del trattamento con Vareniclina.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. 	

	<p>Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale).</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilment e no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
VALORI	Important e incertezza o variabilità	Probabilment e importante incertezza o variabilità	Probabilment e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilment e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Vari a	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervent o	Varia	Nessun o studio incluso

	GIUDIZI						
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente e riduce l'equità	Probabilmente e nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente e no	Probabilmente e si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente e no	Probabilmente e si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	---	---

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da fumo, il Panel suggerisce di utilizzare la vareniclina rispetto alla NRT [Raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

L'uso clinico della vareniclina rispetto alla NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione della rimborsabilità della vareniclina nei soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, a fronte della non rimborsabilità della NRT, ed inoltre anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità della vareniclina, è chiamato a sostenere per il trattamento con vareniclina a fronte di quello con NRT.

Nel prescrivere vareniclina rispetto alla NRT al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione che l'aderenza attesa al trattamento con vareniclina o NRT-cerotto è maggiore di quella attesa al trattamento combinato con NRT-cerotto e pastiglia di vareniclina.

La disponibilità di sola vareniclina o sola NRT o di entrambi i farmaci nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il loro maggior impiego nell'ambito della pratica clinica, anche in accordo alla normativa relativa alla rimborsabilità di vareniclina.

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto, per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Nota: Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina o con NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato e/o la misura della cotinina nei liquidi biologici per chi assume vareniclina.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con vareniclina o con NRT.

Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina o con NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla vareniclina in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza della vareniclina in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la vareniclina rispetto all’NRT?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vareniclina	NRT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

°Numero di persone astinenti, popolazione generale

8 1,2,3,4,5,6,7,8	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	767/3227 (23.8%)	575/3037 (18.9%)	RR 1.25 (1.14 a 1.37)	47 più per 1.000 (da 27 più a 70 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------------	---------------------	---------------------------------	---	------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 3 degli 8 studi sono stati giudicati ad alto rischio avendo un disegno in aperto (open-label)

Bibliografia

1. Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Gong J, et al.. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. . Thorax; 2008.
2. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL, et al.. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks.. JAMA; 2016.
3. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.].
4. MA, De, Dios, BJ, Anderson, C, Stanton, DA, Audet, M, Stein. Project Impact: a pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latino light smokers. Journal of Substance Abuse Treatment; 2012.
5. MD, Stein, CM, Caviness, ME, Kurth, D, Audet, J, Olson, BJ, Anderson. Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: A randomized clinical trial. Drug and Alcohol Dependence; 2013.
6. G, Heydari, F, Talischi, SF, Tafti, MR, Masjedi. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease; 2012.

7. Rose JE, Behm FM.. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. . American Journal of Psychiatry; 2013.
8. Tsukahara H, Noda K,Keijiro S. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers. Circulation Journal; 2010.

Evidence to Decision Framework (bupropione vs nortriptilina)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto alla nortriptilina?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione
CONFRONTO:	nortriptilina
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi	Esito: Numero di persone astinenti (> 6 mesi di follow up)	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Variano ○ Non 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Nortriptilina</th> <th>Rischio con BUPROPIONE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>210 per 1.000</td> <td>273 per 1.000 (195 a 382)</td> <td>RR 1.30 (0.93 a 1.82)</td> <td>417 (3 RCT)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>212 per 1.000</td> <td>273 per 1.000 (133 a 556)</td> <td>RR 1.29 (0.63 a 2.63)</td> <td>96 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> </tbody> </table>	Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Rischio con Nortriptilina	Rischio con BUPROPIONE	Popolazione generale	210 per 1.000	273 per 1.000 (195 a 382)	RR 1.30 (0.93 a 1.82)	417 (3 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	BPCO	212 per 1.000	273 per 1.000 (133 a 556)	RR 1.29 (0.63 a 2.63)	96 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA	
Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)				Certeza delle prove (GRADE)														
	Rischio con Nortriptilina	Rischio con BUPROPIONE																				
Popolazione generale	210 per 1.000	273 per 1.000 (195 a 382)	RR 1.30 (0.93 a 1.82)	417 (3 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA																	
BPCO	212 per 1.000	273 per 1.000 (133 a 556)	RR 1.29 (0.63 a 2.63)	96 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA																	
Effetti indesiderabili																						
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																						
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Esito: eventi avversi gravi (a qualsiasi follow up)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Nortriptilina</th> <th>Rischio con BUPROPIONE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>0 per 1.000</td> <td>0 per 1.000 (0 a 0)</td> <td>non stimabile</td> <td>105 (1 RCT)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Eventi avversi gravi: morte, rischio di morte, ospedalizzazione per eventi gravi</p>	Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Rischio con Nortriptilina	Rischio con BUPROPIONE	Popolazione generale	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	105 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA							
Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)				Certeza delle prove (GRADE)														
	Rischio con Nortriptilina	Rischio con BUPROPIONE																				
Popolazione generale	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	105 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA																	
Qualità delle prove																						
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?																						
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																				
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto bupropione vs nortriptilina, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: molto bassa</p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Persone con BPCO: <i>bassa</i> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: molto bassa (EA gravi).</p>																					
Valori																						
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?																						
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza variabilità ○ Possibile importante incertezza variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza variabilità 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo</p>																					

<p>importante</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nessuna incertezza ○ variabilità importante 	<p>o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo di sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>Dube SR , Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68.</p>	
--	---	--

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certezza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.30 (0.93 a 1.82)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> <td>EA gravi non stimabile</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.29 (0.63 a 2.63)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.30 (0.93 a 1.82)	⊕○○○ MOLTO BASSA	EA gravi non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	BPCO	Tasso di astinenza RR 1.29 (0.63 a 2.63)	⊕⊕○○ BASSA			
	BENEFICI		RISCHI																			
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle prove (GRADE)																		
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.30 (0.93 a 1.82)	⊕○○○ MOLTO BASSA	EA gravi non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA																		
BPCO	Tasso di astinenza RR 1.29 (0.63 a 2.63)	⊕⊕○○ BASSA																				

<input type="radio"/> Don't know		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Non sono stati reperiti studi che valutassero questo confronto	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies	Non sono stati reperiti studi che valutassero questo confronto	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 	<p>Non sono stati reperiti studi che valutassero questo confronto</p>	
---	---	--

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni,</p>	

	<p>nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socioeconomico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2014;22(5): 373-83</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>Eur J Public Health</i> 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p>	
--	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato quattro studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), Nuova Zelanda e Canada e ha coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle bassi dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning. L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con 	

depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

· *Opportunità fisica.* Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

· *Opportunità sociale.* Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità misurata come Drop out

Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul bupropione, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nella SoF di seguito riportata.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con Nortriptilina	Rischio con bupropione			
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale	Popolazione in studio 186 per 1.000		RR 0.83 (0.47 a 1.44)	240 (2 RCT) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
		155 per 1.000 (88 a 268)			

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi basso: circa 100 eventi in totale; numerosità campionaria bassa.

b. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "performance e detection bias".

c. Abbassato di un livello per eterogeneità: I²=62%

Bibliografia

- Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, MaudeGriffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. Archives of General Psychiatry; 2002.
- EJ, Wagena, PG, Knipschild, MJ, Huibers, EF, Wouters, CP, van, Schayck. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. Archives of Internal Medicine; 2005

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto (n = 241), Vareniclina (n = 424) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca (n = 421), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati (n=16). L'analisi condotta sugli studi RCT (n=4) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre

	<p>tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, <i>p</i>-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N. Antidepressants for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
--	---	--

Fattibilità
 È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p>	

	van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
ProblemA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

		Giudizi					
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	---	---

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da fumo, il Panel suggerisce di utilizzare il bupropione rispetto alla nortriptilina [Raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Il Panel sottolinea che la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità bassa nei pazienti con BPCO, per quanto riguarda i soli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi).

Considerazioni per l'implementazione

L'uso clinico del bupropione rispetto alla nortriptilina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere. Il bupropione non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

Nel prescrivere il bupropione rispetto alla nortriptilina al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione anche la possibile ridotta accettabilità e aderenza al trattamento con entrambi i farmaci.

La nortriptilina, come gli altri antidepressivi triciclici, è metabolizzata dall'isoenzima CYP2D6, principalmente a livello epatico (Hicks et al., 2017). Il CYP2D6 è altamente polimorfico nella popolazione, tanto da poter identificare almeno 3 gruppi di popolazione con capacità diverse di metabolizzare la nortriptilina (metabolizzatori lenti o PM, rapidi e ultrarapidi o UR) (Darney et al., 2021). I PM hanno livelli plasmatici alti di NT che possono essere causa di effetti avversi, mentre gli UR non hanno dosi circolanti efficaci, quando trattati con la dose standard (compresa tra 25 e 150 mg/kg p.c.). Pertanto è consigliabile caratterizzare i pazienti con un semplice test di genotipizzazione per i polimorfismi del CYP2D6, per aggiustare la dose (medicina personalizzata): si stima infatti che la dose nei PM debba essere ridotto al 50% e negli UR aumentata fino al 230%. Inoltre l'isoenzima può essere inibito da diversi farmaci (neurolettici, beta-bloccanti ed antiaritmici per fare alcuni esempi) e anche dal bupropione (Sager et al., 2017), per cui terapie combinate debbono essere attentamente valutate perché possono provocare sostanziali diminuzioni del metabolismo dei triciclici e marcati aumenti delle concentrazioni plasmatiche.

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori

ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione o nortriptilina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato e/o la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione o con nortriptilina. Gli eventi avversi, eventualmente riscontrati, dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione in confronto o in associazione alla nortriptilina, sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza del bupropione in confronto o in associazione alla nortriptilina, in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio, in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto alla nortriptilina?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	nortriptilina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti, popolazione generale

3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	58/212 (27.4%)	43/205 (21.0%)	RR 1.30 (0.93 a 1.82)	63 più per 1.000 (da 15 meno a 172 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	---------------------	---------

Numero di astinenti con comorbidità respiratoria

1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante ^c	non importante	molto serio ^d	nessuno	12/44 (27.3%)	11/52 (21.2%)	RR 1.29 (0.63 a 2.63)	61 più per 1.000 (da 78 meno a 345 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	--	---------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, popolazione generale

1 ³	studi randomizzati	serio ^e	non importante ^c	non importante	molto serio ^f	nessuno	0/53 (0.0%)	0/52 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	-------------	-------------	---------------	--	---------------------	---------

Numero di abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	nortriptilina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^g	serio ^h	non importante	molto serio ^b	nessuno	19/122 (15.6%)	22/118 (18.6%)	RR 0.83 (0.47 a 1.44)	32 meno per 1.000 (da 99 meno a 82 più)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 1 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "performance e detection bias"; 1 trial a rischio non chiaro di "attrition bias".
- Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi basso: circa 100 eventi in totale; numerosità campionaria bassa.
- Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio
- Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100 eventi in totale; numerosità campionaria bassa: <100 partecipanti
- Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: il trial è a rischio non chiaro per "random sequence generation", per "allocation concealment" e per "attrition bias".
- Abbassato di 2 livelli per imprecisione: OIS non raggiunto; zero numero di eventi in totale e numerosità campionaria molto bassa
- Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 1 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 1 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "performance e detection bias".
- Abbassato di un livello per eterogeneità: I²=62%

Bibliografia

- Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Munoz RF, Hartz DT, Maude GriFin R.. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. . Archives of General Psychiatry ; 2002.
- EJ, Wagena, PG, Knipschild, MJ, Huibers, EF, Wouters, CP, van, Schayck. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. Archives of Internal Medicine; 2005.
- FM, Haggström, JM, Chatkin, E, Sussenbach-Vaz, DH, Cesari, CF, Fam, CC, Fritscher. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics; 2006.

Evidence to Decision Framework (citisina vs NRT)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la citisina rispetto alla NRT?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	citisina
CONFRONTO:	NRT
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema																			
Il problema è una priorità?																			
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"																		
Effetti desiderabili																			
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																			
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	Esito: Numero di persone astinenti (> 6 mesi di follow up)				Una revisione (Tutka 2019) è stata segnalata da un membro del panel. Il gruppo ErT ha ritenuto opportuno escluderla in fase di														
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° di partecipanti (stud)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th>Rischio con CITISINA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>153 per 1.000</td> <td>218 per 1.000 (173 a 275)</td> <td>RR 1.43 (1.13 a 1.80)</td> <td>1310 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> </tbody> </table>		Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° di partecipanti (stud)	Certezza delle prove (GRADE)	Rischio con NRT	Rischio con CITISINA	Popolazione generale	153 per 1.000	218 per 1.000 (173 a 275)	RR 1.43 (1.13 a 1.80)	1310 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA		
Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)		N° di partecipanti (stud)	Certezza delle prove (GRADE)													
	Rischio con NRT	Rischio con CITISINA																	
Popolazione generale	153 per 1.000	218 per 1.000 (173 a 275)	RR 1.43 (1.13 a 1.80)	1310 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA														

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con NRT	Rischio con citisina			
Numero di persone astinenti; Popolazione generale	153 per 1.000	218 per 1.000 (173 a 275)	RR 1.43 (1.13 a 1.80)	1310 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}
<p><i>Spiegazioni</i></p> <p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: il trial ha un alto rischio per "performance e detection bias" e un rischio non chiaro per "other bias".</p> <p>b. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio</p> <p>c. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300) e bassa numerosità campionaria</p> <p><i>Bibliografia</i></p> <p>1.Walker N, Howe C,Glover M,McRobbie H,Barnes J,Nosa V,et al.. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. . Cytisine versus nicotine for smoking cessation. New England Journal of Medicine ; 2014 .</p>					

selezione poiché includeva anche studi con follow-up inferiore a 6 mesi (criterio inclusione: follow up > 6 mesi). Gli unici studi inclusi in Tutka 2019 con follow up superiore a 6 mesi erano già stati inclusi nella revisione di Cahill 2016 considerata dall'ErT. Inoltre Tutka 2019 non ha valutato la qualità degli studi inclusi.

Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ● Non so 	Esiti non riportati (Cahill 2016)	<p>Una revisione (Tutka 2019) è stata segnalata da un membro del panel ed è stata considerata per quanto riguarda gli eventi avversi.</p> <p>Eventi avversi gravi</p> <p>RR= 1.25 (0.85-1.85), (1 RCT, eventi autoriportati; follow up > 6 mesi)</p> <p>Gli eventi avversi gravi venivano</p>

		<p>riportati da un 6.9% dei partecipanti nel gruppo che aveva ricevuto Citisina e da un 6.0% di coloro che avevano ricevuto NRT.</p> <p>N. 2 morti (1 nel gruppo Citisina e 1 in NRT), nessuna correlazione al trattamento</p> <p>Qualsiasi evento avverso:</p> <p>La frequenza di eventi avversi era più elevata tra i partecipanti che avevano ricevuto la Citisina (31%) rispetto a coloro che avevano ricevuto NRT (20%).</p> <p>Nausea, vomito e disordini del sonno si sono presentati più frequentemente nel gruppo assegnato alla Citisina rispetto al gruppo in trattamento con NRT (4.6% vs 0.03%, rispettivamente).</p>
--	--	---

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno incluso	<p>bassa studio</p> <p>Nel confronto citisina vs NRT, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: <i>bassa</i></p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi di dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout).</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>-Dube SR , Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>-Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive															
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.43 (1.13 a 1.80)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.43 (1.13 a 1.80)	⊕⊕○○ BASSA	NR		
	BENEFICI		RISCHI														
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)													
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.43 (1.13 a 1.80)	⊕⊕○○ BASSA	NR														

Risorse necessarie
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ● Non so 	Non sono stati reperiti studi in merito al trattamento in oggetto	Sebbene non esistano evidenze specifiche in merito ai costi di produzione e confezionamento della Citisina, esperienze sul campo mostrano come il costo di un intero ciclo di terapia sia ampiamente inferiore rispetto a quello di Vareniclina, Bupropione e NRT.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno 	<p>bassa</p> <p>studio</p>	Non sono stati reperiti studi in merito al trattamento in oggetto	Sebbene non siano disponibili prove scientifiche in merito ai costi della Citisina, è opinione consolidata che la Citisina abbia costi inferiori a Vareniclina, Bupropione e NRT e questo suggerisce l'importanza di effettuare studi di analisi dei costi e di costo efficacia.
---	----------------------------	---	--

Costo-efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno 	Non sono stati reperiti studi in merito al trattamento in oggetto	Sebbene non esistano evidenze adattabili alla realtà italiana in merito ad una valutazione della costo efficacia della Citisina, esperienze sul campo dimostrano come il costo di un intero ciclo di terapia sia ampiamente inferiore rispetto a quello di Vareniclina, Bupropione e NRT. Ciò lascia pensare che la Citisina sia dominante rispetto a tutte le alternative di trattamento

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p>	

<p>migliora ○ Migliora ○ Varia ○ Non</p>	<p>l'equità l'equità so</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull’NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l’astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l’incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l’impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall’abitudine al fumo. L’impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socioeconomico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>-Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. DOI: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>-Weinberger AH, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
<p>Accettabilità L’intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>

<p>○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), Nuova Zelanda e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning. L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · <i>Opportunità fisica.</i> Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · <i>Opportunità sociale.</i> Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. <p>Accettabilità come aderenza al trattamento</p>	<p>Nessuno studio ha considerato l'accettabilità della Citisina rispetto all'NRT</p>
---	---	--

	<p>McCarthy et al.,2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e pastiglie risultava essere inferiore al 50%.</p> <p>La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p> <p>Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. DOI: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
--	---	--

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali ($n=43$) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so

	Giudizi						
qualità delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da fumo, il Panel suggerisce di utilizzare la citisina o la NRT [Raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

Considerazioni per l'implementazione

È altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra citisina e altri farmaci, infatti il 90-95% di citisina viene eliminato rapidamente come farmaco immodificato dal rene (Tutka et al., 2019). Pertanto, per la somministrazione di citisina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico della citisina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei relativi bassi costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di citisina o NRT, il medico dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, ecc.

Esistono evidenze estremamente limitate per quanto riguarda gli effetti indesiderabili da Citisina (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up) nella popolazione generale. Il Panel considera gli effetti indesiderabili attesi con l'uso di citisina più frequenti rispetto all'uso di NRT.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della citisina o NRT, rivolti ai medici specialisti e non, e la disponibilità della citisina o NRT nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il maggior impiego di uno dei due trattamenti nell'ambito della pratica clinica

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con citisina o NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato e, nel caso della citisina, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con citisina o NRT. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di citisina o NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati all'AIFA tramite apposita modulistica esistente.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla citisina o alla NRT sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Dovrebbero inoltre essere condotti studi RCT, in doppio cieco, sull'efficacia, sulla sicurezza e costo-efficacia di citisina in confronto a NRT, utilizzando schemi con diverso dosaggio, posologia, tipologia di NRT (cerotti transdermici, pastiglie, gomme da masticare, bocchini-inalatori, spray orali, utilizzati singolarmente o in associazione), durata di trattamento (follow-up di almeno 6 mesi per la valutazione della cessazione da fumo e di almeno 3 mesi per la valutazione dell'aderenza alla terapia) e in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio pazienti ospedalizzati, con BPCO, con patologia cardiovascolare o psichiatrica, fumatori non motivati a smettere di fumare, fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la citisina rispetto a NRT?

Autori: Saulle R, Minozzi S

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	citisi na	NRT	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di persone astinenti, popolazione generale

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	serio ^c	nessuno	143/655 (21.8%)	100/655 (15.3%)	RR 1.43 (1.13 a 1.80)	66 più per 1.000 (da 20 più a 122 più)	⊕⊕○○ ○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	--------------------	---------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: il trial ha un alto rischio per "performance e detection bias" e un rischio non chiaro per "other bias".
- Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio
- Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi (<300) e bassa numerosità campionaria

Bibliografia

- Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al.. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. . Cytisine versus nicotine for smoking cessation. New England Journal of Medicine ; 2014

Evidence to Decision Framework (bupropione vs NRT)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto alla NRT?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione
CONFRONTO:	NRT
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente <input type="radio"/> Probabilmente <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non	no sì so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non

so

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con NRT	Rischio con bupropione			
Numero astinenti; Popolazione: Fumatori in generale follow up: medio 6 mesi	211 per 1.000	209 per 1.000 (192 a 231)	RR 0.99 (0.91 a 1.09)	8230 (10 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Numero astinenti; Popolazione con BPCO follow up: medio 6 mesi	211 per 1.000	162 per 1.000 (59 a 444)	RR 0.77 (0.28 a 2.11)	69 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d,e}

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per rischio di bias molto serio: 5 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 6 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro e 5 ad alto rischio per "performance e detection bias" ; 2 trial a rischio non chiaro di "attrition bias".

b. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni

c. Abbassato di 2 livelli per rischio di bias molto serio: il trial è a rischio non chiaro di "random sequence generation", "allocation concealment", "attrition bias" e ad alto rischio di "performance e detection bias".

d. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio

e. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100 in totale; numero di partecipanti molto basso:< 100 partecipanti.

Bibliografia

1.D, Górecka, M, Bednarek, A, Nowinski, E, Puscinska, A, Goljan-Geremek, J, Zielinski. Effect of treatment for nicotine dependence in patients with COPD. *Pneumonologia i Alergologia Polska*; 2003.

2.RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*; 2016 April 22nd [Epub ahead of print].

3.M, Uyar, A, Filiz, N, Bayram, O, Elbek, H, Herken, A, Topcu, al, et. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi Medical Journal*; 2007.

	<p>4.DG, Gilbert, NE, Rabinovich, EA, Gilbert-Matuskowitz, KP, Klein, ML, Pergadia. Smoking cessation symptoms across 67 days compared with randomized controls-moderation by nicotine replacement therapy, bupropion, and negative-affect traits. Experimental and Clinical Psychopharmacology; 2019.</p> <p>5.ME, Piper, SS, Smith, TR, Schlam, MC, Fiore, DE, Jorenby, D, Fraser, al, et. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. Archives of General Psychiatry; 2009.</p> <p>6.DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. New England Journal of Medicine; 1999.</p> <p>7.Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, et al.. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. . Archives of Internal Medicine; 2009.</p> <p>8.Gariti P, Lynch K, Alterman A, Kampman K, Xie H, Varillo K.. Comparing smoking treatment programs for lighter smokers with and without a history of heavier smoking. . Journal of Substance Abuse Treatment ; 2009 .</p> <p>9.HU, Wittchen, E, Hoch, J, Klotsche, S, Muehlig. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. International Journal of Methods in Psychiatric Research; 2011.</p> <p>10.Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z, et al.. Randomized trial of NRT, bupropion, and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. . Addiction; 2013.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non 	<p>Esito: numero di persone con eventi avversi gravi, qualsiasi evento avverso (a qualsiasi follow up)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th>Rischio con BUPROPIONE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td>16 per 1.000</td> <td>20 per 1.000 (14 a 29)</td> <td>RR 1.22 (0.83 a 1.80)</td> <td>5624 (5 RCT)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> <tr> <td>EA qualsiasi</td> <td>706 per 1.000</td> <td>720 per 1.000 (692 a 748)</td> <td>RR 1.02 (0.98 a 1.06)</td> <td>4097 (2 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td>Disturbi psichiatrici</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td>24 per 1.000</td> <td>29 per 1.000 (17 a 49)</td> <td>RR 1.21 (0.71 a 2.06)</td> <td>2033 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> <tr> <td>EA qualsiasi</td> <td>725 per 1.000</td> <td>733 per 1.000 (689 a 769)</td> <td>RR 1.01 (0.95 a 1.06)</td> <td>2033 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Eventi avversi gravi: morte, rischio di morte, ospedalizzazione per eventi gravi</p>	Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE	Popolazione generale						EA gravi	16 per 1.000	20 per 1.000 (14 a 29)	RR 1.22 (0.83 a 1.80)	5624 (5 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	EA qualsiasi	706 per 1.000	720 per 1.000 (692 a 748)	RR 1.02 (0.98 a 1.06)	4097 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA	Disturbi psichiatrici						EA gravi	24 per 1.000	29 per 1.000 (17 a 49)	RR 1.21 (0.71 a 2.06)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA	EA qualsiasi	725 per 1.000	733 per 1.000 (689 a 769)	RR 1.01 (0.95 a 1.06)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)				Certezza delle prove (GRADE)																																						
	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE																																												
Popolazione generale																																														
EA gravi	16 per 1.000	20 per 1.000 (14 a 29)	RR 1.22 (0.83 a 1.80)	5624 (5 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA																																									
EA qualsiasi	706 per 1.000	720 per 1.000 (692 a 748)	RR 1.02 (0.98 a 1.06)	4097 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																									
Disturbi psichiatrici																																														
EA gravi	24 per 1.000	29 per 1.000 (17 a 49)	RR 1.21 (0.71 a 2.06)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																									
EA qualsiasi	725 per 1.000	733 per 1.000 (689 a 769)	RR 1.01 (0.95 a 1.06)	2033 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA																																									

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecianti (studi)	Qualità delle prove
	Rischi o con NRT	Rischio con bupropione			
Numero di persone con eventi avversi gravi; Popolazione generale	16 per 1.000	20 per 1.000 (14 a 29)	RR 1.22 (0.83 a 1.80)	5624 (5 RCT) ^{1,2} 3,4,5	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}
Numero di persone con qualsiasi evento avverso; Popolazione generale	706 per 1.000	720 per 1.000 (692 a 748)	RR 1.02 (0.98 a 1.06)	4097 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^c
Numero di persone con eventi avversi gravi; Popolazione con comorbidità psichiatriche	24 per 1.000	29 per 1.000 (17 a 49)	RR 1.21 (0.71 a 2.06)	2033 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^{b,d}
Numero di persone con qualsiasi evento avverso; Popolazione con comorbidità psichiatriche	725 per 1.000	733 per 1.000 (689 a 769)	RR 1.01 (0.95 a 1.06)	2033 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b}
<p><i>Spiegazioni</i></p> <p>a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni</p> <p>b. Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio</p> <p>c. Abbassato di 2 livelli per rischio di bias molto serio: 1 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias".</p> <p>d. Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi <300.</p> <p>e. Abbassato di 1 livello per imprecisione: l'intervallo di confidenza oltrepassa la linea del non effetto</p>					
<p><i>Bibliografia</i></p> <p>1.RM, Anthenelli, NL, Benowitz, R, West, L, St,Aubin, T, McRae, D, Lawrence, al, et. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline,</p>					

	<p>bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet; 2016 April 22nd [Epub ahead of print].</p> <p>2.DG, Gilbert, NE, Rabinovich, EA, Gilbert-Matuskowitz, KP, Klein, ML, Pergadia. Smoking cessation symptoms across 67 days compared with randomized controls-moderation by nicotine replacement therapy, bupropion, and negative-affect traits. Experimental and Clinical Psychopharmacology; 2019.</p> <p>3.DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. New England Journal of Medicine; 1999.</p> <p>4.HU, Wittchen, E, Hoch, J, Klotsche, S, Muehlig. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. International Journal of Methods in Psychiatric Research; 2011.</p> <p>5.Stapleton J, West R,Hajek P,Wheeler J,Vangeli E,Abdi Z,et al.. Randomized trial of NRT, bupropion, and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. . Addiction; 2013.</p>	
--	---	--

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno <p>bassa studio incluso</p>	<p>Nel confronto bupropione vs NRT, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: molto bassa</p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Persone con BPCO: <i>molto bassa</i> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: molto bassa (EA gravi); moderata (EA qualsiasi)</p> <p>-per sottogruppi di popolazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Persone con patologie psichiatriche: <i>moderata (EA gravi, qualsiasi)</i> 	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più</p>	

<p>variabilità importante</p>	<p>dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi di dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Dube SR , Pesko MF , Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. J Public Health Manag Pract 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. Nicotine Tob Res 2013;15(1): 59-68</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. Nicotine Tob Res 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p>	
-------------------------------	---	--

<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia</p>		

○ Non so	BENEFICI		RISCHI		
	Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)
	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 0.99 (0.91 a 1.09)	⊕○○○ MOLTO BASSA	EA gravi RR 1.22 (0.83 a 1.80)	⊕○○○ MOLTO BASSA
				EA qualsiasi RR 1.02 (0.98 a 1.06)	⊕⊕⊕○ MODERATA
	BPCO	Tasso di astinenza RR 0.77 (0.28 a 2.11)	⊕○○○ MOLTO BASSA		
			EA gravi RR 1.21 (0.71 a 2.06)		
Disturbi psichiatrici			EA qualsiasi RR 1.01 (0.95 a 1.06)	⊕⊕⊕○ MODERATA	

Risorse necessarie
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ● Varia ○ Non so 	Si veda il Report di valutazione economica	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda il Report di valutazione economica	

Costo-efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>Si veda il Report di valutazione economica</p>	

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso</p>	

	<p>di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socioeconomico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2014;22(5): 373-83</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>Eur J Public Health</i> 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p>	
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non</p> <p>no si so</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 5 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. 	

· *Reflective motivation.* Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning. L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT.

· *Automatic motivation.* Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

· *Opportunità fisica.* Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

· *Opportunità sociale.* Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità misurata come Drop out

Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul **bupropione**, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nella SoF di seguito riportata.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con NRT	Rischio con bupropione			
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale	79 per 1.000	90 per 1.000 (75 a 108)	RR 1.14 (0.95 a 1.38)	4825 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,d}
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione con comorbidità psichiatriche	87 per 1.000	100 per 1.000 (75 a 131)	RR 1.15 (0.87 a 1.51)	2033 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderat ^{a,b,c}

Spiegazioni

- Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni
- Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio
- Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi <300.
- Abbassato di 1 livello per 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias" e 1 a rischio non chiaro di "attrition bias"

Bibliografia

1. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-

controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.

2.M, Uyar, A, Filiz, N, Bayram, O, Elbek, H, Herken, A, Topcu, al, et. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi Medical Journal*; 2007.

3.DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1999.

4.Wittchen HU, Hoch E, Klotsche J, Muehlig S. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*; 2011.

Accettabilità misurata come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotini con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e pastiglie risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of < 0.001). Un basso livello di aderenza al trattamento era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.

Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N.

Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.

Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. *International J environmental research and public health* 2020;17

Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking

cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non 	<p>no</p> <p>si</p> <p>so</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
qualità' delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	Giudizi						
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	○

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il bupropione o la NRT. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Il Panel sottolinea che la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità molto bassa nei pazienti con BPCO e di qualità moderata nei pazienti psichiatrici per quanto riguarda i soli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi). Le evidenze sono di qualità moderata nei pazienti psichiatrici, per quanto riguarda gli effetti indesiderabili (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up).

Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

L'uso clinico del bupropione o della NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere. Il bupropione non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco. La NRT è disponibile in farmacia come prodotto da banco.

Nel prescrivere il bupropione o la NRT al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione la possibile ridotta accettabilità e aderenza al trattamento con Bupropione.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espirato e, nel caso del bupropione, la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione o con NRT. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione o NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi RCT di alta qualità metodologica sull'efficacia e sicurezza del bupropione in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, in sottogruppi specifici di pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione rispetto all'NRT?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	NRT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti, Popolazione generale

10 1,2,3,4,5,6, 7,8,9,10	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	681/3563 (19.1%)	987/4667 (21.1%)	RR 0.99 (0.91 a 1.09)	2 meno per 1.000 (da 19 meno a 19 più)	⊕○○○ MOLT O BASSA	CRITICO
--------------------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	---------------------	---------------------------------	--	----------------------------	---------

Numero di astinenti con comorbidità respiratorie

1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^c	non importante ^d	non importante	molto serio ^e	nessuno	5/31 (16.1%)	8/38 (21.1%)	RR 0.77 (0.28 a 2.11)	48 meno per 1.000 (da 152 meno a 234 più)	⊕○○○ MOLT O BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	----------------------------	---------

Numero di persone con eventi avversi gravi, popolazione generale

5 2,4,6,9,10	studi randomizzati	molto serio ^f	non importante	non importante	serio ^g	nessuno	56/2800 (2.0%)	46/2824 (1.6%)	RR 1.22 (0.83 a 1.80)	4 più per 1.000 (da 3 meno a 13 più)	⊕○○○ MOLT O BASSA	CRITICO
-----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	--	----------------------------	---------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	NRT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{2,4}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	1467/2040 (71.9%)	1452/2057 (70.6%)	RR 1.02 (0.98 a 1.06)	14 più per 1.000 (da 14 meno a 42 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Numero di persone con comorbidità psichiatriche con eventi avversi gravi

1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante ^d	non importante	serio ^g	nessuno	29/1017 (2.9%)	24/1016 (2.4%)	RR 1.21 (0.71 a 2.06)	5 più per 1.000 (da 7 meno a 25 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	------------------	---------

Numero di persone con comorbidità psichiatriche con qualsiasi evento avverso

1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante ^d	non importante	serio ^b	nessuno	742/1017 (73.0%)	737/1016 (72.5%)	RR 1.01 (0.95 a 1.06)	7 più per 1.000 (da 36 meno a 44 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Numero di abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, popolazione generale

4 ^{2,3,6,9}	studi randomizzati	serio ⁱ	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	216/2407 (9.0%)	190/2418 (7.9%)	RR 1.14 (0.95 a 1.38)	11 più per 1.000 (da 4 meno a 30 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	---------------	---------

Numero di abbandoni (drop out) dovuti al trattamento, persone con disturbi psichiatrici

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	NRT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importanti ^d	non importante	serio ^g	nessuno	101/107 (9.9%)	88/106 (8.7%)	RR 1.15 (0.87 a 1.51)	13 più per 1.000 (da 11 meno a 44 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di 2 livelli per rischio di bias molto serio: 5 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 6 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro e 5 ad alto rischio per "performance e detection bias"; 2 trial a rischio non chiaro di "attrition bias".
- Abbassato di 1 livello per imprecisione: intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni
- Abbassato di 2 livelli per rischio di bias molto serio: il trial è a rischio non chiaro di "random sequence generation", "allocation concealment", "attrition bias" e ad alto rischio di "performance e detection bias".
- Analisi della eterogeneità non applicabile per la presenza di un solo studio
- Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso: <100 in totale; numero di partecipanti molto basso: < 100 partecipanti.
- Abbassato di 2 livelli per rischio di bias molto serio: 1 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 2 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias".
- Abbassato di 1 livello per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi <300.
- Abbassato di 1 livello per imprecisione: l'intervallo di confidenza oltrepassa la linea del non effetto
- Abbassato di 1 livello per 2 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 2 trial a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per "allocation concealment"; 1 trial a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per "performance e detection bias" e 1 a rischio non chiaro di "attrition bias"

Bibliografia

- D, Górecka, M, Bednarek, A, Nowinski, E, Puscinska, A, Goljan-Geremek, J, Zielinski. Effect of treatment for nicotine dependence in patients with COPD. *Pneumonologia i Alergologia Polska*; 2003.
- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
- M, Uyar, A, Filiz, N, Bayram, O, Elbek, H, Herken, A, Topcu, al, et. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi Medical Journal*; 2007.
- DG, Gilbert, NE, Rabinovich, EA, Gilbert-Matuskowitz, KP, Klein, ML, Pergadia. Smoking cessation symptoms across 67 days compared with randomized controls-moderation by nicotine replacement therapy, bupropion, and negative-affect traits. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*; 2019.

5. ME, Piper, SS, Smith, TR, Schlam, MC, Fiore, DE, Jorenby, D, Fraser, al, et. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Archives of General Psychiatry*; 2009.
6. DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1999.
7. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, et al.. Comparative eFectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. . *Archives of Internal Medicine*; 2009.
8. Gariti P, Lynch K, Alterman A, Kampman K, Xie H, Varillo K.. Comparing smoking treatment programs for lighter smokers with and without a history of heavier smoking. . *Journal of Substance Abuse Treatment*; 2009 .
9. HU, Wittchen, E, Hoch, J, Klotsche, S, Muehlig. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropion, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*; 2011.
10. Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z, et al.. Randomized trial of NRT, bupropion, and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. . *Addiction*; 2013.

Evidence to Decision Framework (NRT vs placebo o nessun trattamento- Consumatori di tabacco non da fumo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo dovrebbe essere usata la NRT rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco non da fumo. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	NRT
CoNFRONTO:	placebo/nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente <input type="radio"/> Probabilmente <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non	no sì so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano		

o Non	so	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 230 555 472">Esiti</th> <th data-bbox="555 230 644 472">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="644 230 734 472">Rischi o con Placebo</th> <th data-bbox="734 230 823 472">Rischi o con NRT</th> <th data-bbox="823 230 948 472">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="948 230 1037 472">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1037 230 1155 472">Qualità prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 472 555 831">Numero di astinenti; Consumatori di tabacco riscaldato e da masticare /da fiuto</td> <td data-bbox="555 472 644 831">259 per 1.000</td> <td data-bbox="644 472 734 831">321 per 1.000 (288 a 360)</td> <td data-bbox="734 472 823 831">RR 1.24 (1.11 a 1.39)</td> <td data-bbox="823 472 948 831">2922 (12 RCT)^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}</td> <td data-bbox="948 472 1037 831">⊕⊕⊕○</td> <td data-bbox="1037 472 1155 831">Moderata^a</td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Rischi o con Placebo	Rischi o con NRT	Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità prove (GRADE)	Numero di astinenti; Consumatori di tabacco riscaldato e da masticare /da fiuto	259 per 1.000	321 per 1.000 (288 a 360)	RR 1.24 (1.11 a 1.39)	2922 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}	⊕⊕⊕○	Moderata ^a
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Rischi o con Placebo	Rischi o con NRT	Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità prove (GRADE)														
Numero di astinenti; Consumatori di tabacco riscaldato e da masticare /da fiuto	259 per 1.000	321 per 1.000 (288 a 360)	RR 1.24 (1.11 a 1.39)	2922 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}	⊕⊕⊕○	Moderata ^a														
Spiegazioni																				
<p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 5 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", 7 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment" e 6 a rischio non chiaro per "attrition bias" (nella RS di Ebbert 2015 vengono considerati solo questi 3 tipi di bias. Non viene considerato il "performance bias", il "detection bias", il "reporting bias" ed eventuali altri bias)</p>																				
Bibliografia																				
<p>1.JO, Ebbert, HH, Severson, IT, Croghan, BG, Danaher, DR, Schroeder. Comparative effectiveness of the nicotine lozenge and tobacco-free snuff for smokeless tobacco reduction. Addictive Behaviors; 2013.</p>																				
<p>2.JO, Ebbert, JA, Post, TP, Moyer, LC, Dale, DR, Schroeder, RD, Hurt. Nicotine percentage replacement among smokeless tobacco users with nicotine patch. Drug & Alcohol Dependence; 2007.</p>																				
<p>3.HH, Severson, BG, Danaher, JO, Ebbert, N, van,Meter, E, Lichtenstein, C, Widdop, al, et. Randomized trial of nicotine lozenges and phone counseling for smokeless tobacco cessation. Nicotine & Tobacco Research; 2015.</p>																				
<p>4.BG, Danaher, HH, Severson, R, Crowley, N, van,Meter, MS, Tyler, C, Widdop, al, et. Randomized controlled trial examining the adjunctive use of nicotine lozenges with MyLastDip: An eHealth smokeless tobacco cessation intervention. Internet Interventions; 2015.</p>																				
<p>5.JO, Ebbert, HH, Severson, IT, Croghan, BG, Danaher, DR, Schroeder. A randomized clinical trial of nicotine lozenge for smokeless tobacco use. Nicotine & Tobacco Research; 2009.</p>																				
<p>6.JO, Ebbert, HH, Severson, IT, Croghan, BG, Danaher, DR, Schroeder. A pilot study of mailed nicotine lozenges with assisted self-help for the treatment of smokeless tobacco users. Addictive Behaviors; 2010.</p>																				

	<p>7.DK, Hatsukami, J, Jensen, S, Allen, MA, Grillo, R, Bliss. Effects of behavioral and pharmacological treatment on smokeless tobacco users. Journal of Consulting and Clinical Psychology; 1996.</p> <p>8.R, Boyle, H, Severson, E, Lichtenstein, J, Gordon. Smokeless tobacco cessation with nicotine reduction: A placebo controlled trial. Paper presented at: 121st Annual Meeting, American Public Health Association; San Francisco,CA; 1992.</p> <p>9.B, Howard-Pitney, JD, Killen, SP, Fortmann. Quitting chew: results from a randomized trial using nicotine patches. Experimental and Clinical Psychopharmacology; 1999.</p> <p>10.DK, Hatsukami, M, Grillo, R, Boyle, S, Allen, J, Jensen, al, Bliss,R,et. Treatment of spit tobacco users with transdermal nicotine system and mint snuff. Journal of Consulting and Clinical Psychology; 2000.</p> <p>11.RC, Stotts, PK, Roberson, EY, Hanna, SK, Jones, CK, Smith. A randomised clinical trial of nicotine patches for treatment of spit tobacco addiction among adolescents. Tobacco Control; 2003.</p> <p>12.JO, Ebbert, IT, Croghan, DR, Schroeder, RD, Hurt. A randomized phase II clinical trial of high-dose nicotine patch therapy for smokeless tobacco users. Nicotine & Tobacco Research; 2013.</p>	
--	---	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non 	<p>Esito: non riportato per la popolazione oggetto di studio.</p> <p>Si riporta qui la tabella con i dati sul numero di persone con eventi avversi riportati nella popolazione generale (a qualsiasi follow up)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Placebo/nessun Trattamento</th> <th>Rischio con NRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione Generale: palpitazioni e dolore toracico</td> <td>14 per 1.000</td> <td>26 per 1.000 (19 a 35)</td> <td>OR 1.88 (1.37 a 2.57)</td> <td>11074 (15 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td>Donne in gravidanza: nascita pretermine, <37 settimana</td> <td>107 per 1.000</td> <td>87 per 1.000 (63 a 119)</td> <td>RR 0.81 (0.59 a 1.11)</td> <td>2182 (7 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> </tr> <tr> <td>Donne in gravidanza: peso alla nascita < 2500g</td> <td>115 per 1.000</td> <td>79 per 1.000 (45 a 138)</td> <td>RR 0.69 (0.39 a 1.20)</td> <td>2171 (7 RCT)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Rischio con Placebo/nessun Trattamento	Rischio con NRT	Popolazione Generale: palpitazioni e dolore toracico	14 per 1.000	26 per 1.000 (19 a 35)	OR 1.88 (1.37 a 2.57)	11074 (15 RCT)	⊕⊕○○ BASSA	Donne in gravidanza: nascita pretermine, <37 settimana	107 per 1.000	87 per 1.000 (63 a 119)	RR 0.81 (0.59 a 1.11)	2182 (7 RCT)	⊕⊕○○ BASSA	Donne in gravidanza: peso alla nascita < 2500g	115 per 1.000	79 per 1.000 (45 a 138)	RR 0.69 (0.39 a 1.20)	2171 (7 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Certeza delle prove (GRADE)																				
	Rischio con Placebo/nessun Trattamento	Rischio con NRT																										
Popolazione Generale: palpitazioni e dolore toracico	14 per 1.000	26 per 1.000 (19 a 35)	OR 1.88 (1.37 a 2.57)	11074 (15 RCT)	⊕⊕○○ BASSA																							
Donne in gravidanza: nascita pretermine, <37 settimana	107 per 1.000	87 per 1.000 (63 a 119)	RR 0.81 (0.59 a 1.11)	2182 (7 RCT)	⊕⊕○○ BASSA																							
Donne in gravidanza: peso alla nascita < 2500g	115 per 1.000	79 per 1.000 (45 a 138)	RR 0.69 (0.39 a 1.20)	2171 (7 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA																							

Qualità delle prove
 Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno incluso 	<p>bassa studio</p> <p>Nel confronto NRT vs placebo, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: moderata</p>	
<p>Valori</p> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori e le preferenze che le persone attribuiscono ai diversi esiti di un trattamento farmacologico.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per le persone trattate con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel della LG è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885</p> <p>-Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p>	

-Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. *Nicotine Tob Res* 2013;15(1): 59-68.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi

Ricerca delle prove

Considerazioni aggiuntive

- È in favore del confronto
- Probabilmente è in favore del confronto
- Non è in favore né dell'intervento né del confronto
- Probabilmente è in favore dell'intervento
- È in favore dell'intervento
- Varia
- Non so

	BENEFICI		RISCHI	
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.24 (1.11 a 1.39)	⊕⊕○○ BASSA	NR	

Si riporta qui la tabella con i dati sul numero di persone con eventi avversi riportati **nella popolazione generale** (a qualsiasi follow up)

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con NRT			
Popolazione Generale: palpitazioni e dolore toracico	14 per 1.000	26 per 1.000 (19 a 35)	OR 1.88 (1.37 a 2.57)	11074 (15 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
Donne in gravidanza: nascita pretermine, <37 settimana	107 per 1.000	87 per 1.000 (63 a 119)	RR 0.81 (0.59 a 1.11)	2182 (7 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
Donne in gravidanza: peso alla nascita < 2500g	115 per 1.000	79 per 1.000 (45 a 138)	RR 0.69 (0.39 a 1.20)	2171 (7 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi

Ricerca delle prove

Considerazioni aggiuntive

- Costi elevati
- Costi moderati
- Costi e risparmi irrilevanti
- Risparmi moderati
- Risparmi elevati
- Varia
- Non so

Nessuno studio incluso

Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto NRT vs placebo nella

		popolazione generale.
--	--	-----------------------

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuno studio incluso	Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto NRT vs placebo nella popolazione generale.

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuno studio incluso	Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto NRT vs placebo nella popolazione generale.

<p>Equità</p> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socio economico (SES).</p> <p>Bibliografia</p>	

	<p>-Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>-Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>-Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
--	---	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica</i>. Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica</i>. La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation</i>. Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, 	

L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT.

· *Automatic motivation.* Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

· *Opportunità fisica.* Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

· *Opportunità sociale.* Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei **sostituti nicotinici con cerotto** ($n = 241$), **Vareniclina** ($n = 424$) e una **combinazione di cerotti e pastiglie** da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza, erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con **NRT**, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.

Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. *International J environmental research and public health* 2020;17

Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socioeconomica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>-van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Vari a	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Vari a	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Vari a	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante	Probabilmente importante	Probabilmente e nessuna	Nessuna importante			

	GIUDIZI						
	incertezza o variabilità	incertezza o variabilità	importante incertezza o variabilità	incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilment e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Vari a	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Vari a	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessun o studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Vari a	Nessun o studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilment e riduce l'equità	Probabilment e nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Vari a	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Vari a	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Vari a	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○		○

Conclusioni

Raccomandazione

Nei consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione da tabacco, il Panel raccomanda di utilizzare la Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT) rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione forte basata su una qualità delle prove bassa].

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono disponibili studi in sottogruppi.

Considerazioni per l'implementazione

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della NRT sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di NRT, il personale sanitario dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, preferenza per la tipologia di formulazione, possibili effetti indesiderati attesi, livelli di ansia o depressione, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della NRT, rivolti al personale sanitario (anche non medico, come infermieri, farmacisti, fisioterapisti ed altri tecnici sanitari) e la disponibilità della NRT nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati e della tipologia di NRT utilizzata.

Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla NRT.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo dovrebbe essere usata l’NRT rispetto al Placebo?
 Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	NR T	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti

12 1,2,3,4,5,6,7, 8,9,10,11,12	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	471/ 1464 (32.2%)	378/ 1458 (25.9%)	RR 1.24 (1.11 a 1.39)	62 più per 1.000 (da 29 più a 101 più)	⊕⊕○○ MODERATA	CRITICO
--------------------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------------------	-------------------------	---------------------------------	--	------------------	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 5 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation", 7 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment" e 6 a rischio non chiaro per "attrition bias" (nella RS di Ebbert 2015 vengono considerati solo questi 3 tipi di bias. Non viene considerato il "performance bias", il "detection bias", il "reporting bias" ed eventuali altri bias)

Bibliografia

1. JO, Ebbert, HH, Severson, IT, Croghan, BG, Danaher, DR, Schroeder. Comparative effectiveness of the nicotine lozenges and tobacco-free snuff for smokeless tobacco reduction. *Addictive Behaviors*; 2013.
2. JO, Ebbert, JA, Post, TP, Moyer, LC, Dale, DR, Schroeder, RD, Hurt. Nicotine percentage replacement among smokeless tobacco users with nicotine patch. *Drug & Alcohol Dependence*; 2007.
3. HH, Severson, BG, Danaher, JO, Ebbert, N, vanMeter, E, Lichtenstein, C, Widdop, al, et. Randomized trial of nicotine lozenges and phone counseling for smokeless tobacco cessation. *Nicotine & Tobacco Research*; 2015.
4. BG, Danaher, HH, Severson, R, Crowley, N, vanMeter, MS, Tyler, C, Widdop, al, et. Randomized controlled trial examining the adjunctive use of nicotine lozenges with MyLastDip: An eHealth smokeless tobacco cessation intervention. *Internet Interventions*; 2015.
5. JO, Ebbert, HH, Severson, IT, Croghan, BG, Danaher, DR, Schroeder. A randomized clinical trial of nicotine lozenge for smokeless tobacco use. *Nicotine & Tobacco Research*; 2009.
6. JO, Ebbert, HH, Severson, IT, Croghan, BG, Danaher, DR, Schroeder. A pilot study of mailed nicotine lozenges with assisted self-help for the treatment of smokeless tobacco users. *Addictive Behaviors*; 2010.
7. DK, Hatsukami, J, Jensen, S, Allen, MA, Grillo, R, Bliss. Effects of behavioral and pharmacological treatment on smokeless tobacco users. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1996.
8. R, Boyle, H, Severson, E, Lichtenstein, J, Gordon. Smokeless tobacco cessation with nicotine reduction: A placebo controlled trial. Paper presented at: 121st Annual Meeting, American Public Health Association; San Francisco, CA; 1992.
9. B, Howard-Pitney, JD, Killen, SP, Fortmann. Quitting chew: results from a randomized trial using nicotine patches. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*; 1999.
10. DK, Hatsukami, M, Grillo, R, Boyle, S, Allen, J, Jensen, al, Bliss, R, et. Treatment of spit tobacco users with transdermal nicotine system and mint snuff. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 2000.
11. RC, Stotts, PK, Roberson, EY, Hanna, SK, Jones, CK, Smith. A randomised clinical trial of nicotine patches for treatment of spit tobacco addiction among adolescents. *Tobacco Control*; 2003.
12. JO, Ebbert, IT, Croghan, DR, Schroeder, RD, Hurt. A randomized phase II clinical trial of high-dose nicotine patch therapy for smokeless tobacco users. *Nicotine & Tobacco Research*; 2013.

Evidence to Decision Framework (bupropione vs placebo o nessun trattamento- Consumatori di tabacco non da fumo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo dovrebbe essere usato il bupropione rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco non da fumo. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione
CONFRONTO:	placebo o nessun trattamento
ESITI PRINCIPALI:	<ul style="list-style-type: none"> - Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) - Numero di persone con qualsiasi evento avverso - Numero di persone con eventi avversi gravi - Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano		

● Non so	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
		Rischio con placebo	Rischio con bupropione			
	Numero di persone astinenti; Follo up: > 6 mesi (astinenza continuativa/prolungata/puntuali misurata con CO nell'aria espirata/ autoriferita); Popolazione: Consumatori di tabacco non combusto (Fonte: EBBERT 2015)	192 per 1.000	171 per 1.000 (104 a 276)	RR 0.89 (0.54 a 1.44)	293 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^a
<p><i>Spiegazioni</i></p> <p>a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni; numero di eventi molto basso <100 in totale; bassa numerosità campionaria</p> <p><i>Bibliografia</i></p> <p>1.LC, Dale, JO, Ebbert, DR, Schroeder, IT, Croghan, DF, Rasmussen, al, Trautman,JA,et. Bupropion for the treatment of nicotine dependence in spit tobacco users: a pilot study. Nicotine & Tobacco Research; 2002.</p> <p>2.LC, Dale, JO, Ebbert, ED, Glover, IT, Croghan, DR, Schroeder, al, Severson,HH,et. Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use. Drug and Alcohol Dependence; 2007.</p>						
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?						
Giudizi	Ricerca delle prove					Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input checked="" type="radio"/> Non so	Esito: non riportato per la popolazione oggetto di studio. Si riporta qui la tabella con i dati sul numero di persone con eventi avversi riportati nella popolazione generale (a qualsiasi follow up)					

Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con BUPROPIONE			
Popolazione generale EA gravi	24 per 1.000	27 per 1.000 (21 a 35)	RR 1.16 (0.90 a 1.48)	10625 (21 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
EA qualsiasi	575 per 1.000	656 per 1.000 (638 a 679)	RR 1.14 (1.11 a 1.18)	10893 (19 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Disturbi psichiatrici: EA gravi	26 per 1.000	29 per 1.000 (17 a 48)	RR 1.11 (0.66 a 1.85)	2091 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
EA qualsiasi	686 per 1.000	727 per 1.000 (693 a 775)	RR 1.06 (1.01 a 1.13)	2032 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
BPCO EA qualsiasi	300 per 1.000	441 per 1.000 (339 a 573)	RR 1.47 (1.13 a 1.91)	404 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Ospedalizzati EA qualsiasi	93 per 1.000	262 per 1.000 (90 a 758)	RR 2.82 (0.97 a 8.15)	85 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
Patologie Cardiovascolari EA gravi	185 per 1.000	178 per 1.000 (117 a 270)	RR 0.96 (0.63 a 1.46)	392 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
EA qualsiasi	578 per 1.000	642 per 1.000 (567 a 729)	RR 1.11 (0.98 a 1.26)	626 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
Adolescenti EA gravi	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 2.50 (0.12 a 51.15)	312 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
EA qualsiasi	475 per 1.000	642 per 1.000 (471 a 880)	RR 1.35 (0.99 a 1.85)	134 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto bupropione vs placebo/nessun trattamento, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: molto bassa</p>	

Valori
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza variabilità ○ Possibile importante incertezza variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza variabilità importante ○ Nessuna incertezza variabilità importante 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori e le preferenze che le persone attribuiscono ai diversi esiti di un trattamento farmacologico.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per le persone trattate con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato</p>	

	<p>un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. J Public Health Manag Pract 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. Nicotine Tob Res 2013;15(1): 59-68</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. Nicotine Tob Res 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive															
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 0.89 (0.54 a 1.44)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Si riporta qui la tabella con i dati sul numero di persone con eventi avversi riportati nella popolazione generale (a qualsiasi follow up)</p>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 0.89 (0.54 a 1.44)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NR		
	BENEFICI		RISCHI														
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)													
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 0.89 (0.54 a 1.44)	⊕○○○ MOLTO BASSA	NR														

Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con BUPROPIONE			
Popolazione generale EA gravi	24 per 1.000	27 per 1.000 (21 a 35)	RR 1.16 (0.90 a 1.48)	10625 (21 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
EA qualsiasi	575 per 1.000	656 per 1.000 (638 a 679)	RR 1.14 (1.11 a 1.18)	10893 (19 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Disturbi psichiatrici: EA gravi	26 per 1.000	29 per 1.000 (17 a 48)	RR 1.11 (0.66 a 1.85)	2091 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
EA qualsiasi	686 per 1.000	727 per 1.000 (693 a 775)	RR 1.06 (1.01 a 1.13)	2032 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
BPCO EA qualsiasi	300 per 1.000	441 per 1.000 (339 a 573)	RR 1.47 (1.13 a 1.91)	404 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA
Ospedalizzati EA qualsiasi	93 per 1.000	262 per 1.000 (90 a 758)	RR 2.82 (0.97 a 8.15)	85 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
Patologie Cardiovascolari EA gravi	185 per 1.000	178 per 1.000 (117 a 270)	RR 0.96 (0.63 a 1.46)	392 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
EA qualsiasi	578 per 1.000	642 per 1.000 (567 a 729)	RR 1.11 (0.98 a 1.26)	626 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
Adolescenti EA gravi	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 2.50 (0.12 a 51.15)	312 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA
EA qualsiasi	475 per 1.000	642 per 1.000 (471 a 880)	RR 1.35 (0.99 a 1.85)	134 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA

Risorse necessarie
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi elevati e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ● Non 	Nessuno studio incluso	Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto bupropione vs placebo nella popolazione generale.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio incluso</p>	<p>Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto bupropione vs placebo nella popolazione generale.</p>
--	-------------------------------	--

Costo-efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio incluso</p>	<p>Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto bupropione vs placebo nella popolazione generale.</p>

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76)</p>	

<p>○ Non so</p>	<p>e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull’NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l’astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l’incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l’impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall’abitudine al fumo. L’impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socio economico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2014;22(5): 373-83</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>Eur J Public Health</i> 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p>	
-----------------	--	--

Accettabilità
L’intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No</p> <p>○ Probabilmente no</p> <p>● Probabilmente si</p> <p>○ Si</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l’accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l’accettabilità e l’utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l’accettabilità e l’utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l’utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull’efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. 	<p>Nessuno studio ha considerato l’accettabilità del Bupropione rispetto al placebo</p>

	<ul style="list-style-type: none"> · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Capacità psicologica. Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · Capacità Fisica. La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle bassi dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · Reflective motivation. Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · Automatic motivation. Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · Opportunità fisica. Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. · Opportunità sociale. Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare. <p>Accettabilità come aderenza al trattamento</p> <p>McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto (n = 241), Vareniclina (n = 424) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca (n = 421), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.</p> <p>La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza, erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.</p> <p>Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati (n=16). L'analisi condotta sugli studi RCT (n=4) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p-value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the</p>	
--	---	--

Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. International J environmental research and public health 2020;17	Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.
--	---

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so

	Giudizi						
qualita' delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualita' delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equita'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare il bupropione rispetto a nessun trattamento, nei consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi controllati randomizzati, con follow up di almeno 6 mesi, sull'efficacia e sicurezza del bupropione in persone che vogliono smettere di utilizzare tabacco non da fumo.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo dovrebbe essere usato il bupropione rispetto al placebo?
 Autori: Saulle R, Minozzi S

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti

2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	25/147 (17.0%)	28/146 (19.2%)	RR 0.89 (0.54 a 1.44)	21 meno per 1.000 (da 88 meno a 84 più)	 BAS SA ^a	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	---	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni; numero di eventi molto basso <100 in totale; bassa numerosità campionaria

Bibliografia

1. LC, Dale, JO, Ebbert, DR, Schroeder, IT, Croghan, DF, Rasmussen, al, Trautman, JA, et. Bupropion for the treatment of nicotine dependence in spit tobacco users: a pilot study. *Nicotine & Tobacco Research*; 2002.
2. LC, Dale, JO, Ebbert, ED, Glover, IT, Croghan, DR, Schroeder, al, Severson, HH, et. Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use. *Drug and Alcohol Dependence*; 2007.

Evidence to Decision Framework (vareniclina rispetto a placebo o nessun trattamento- Consumatori di tabacco non da fumo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo dovrebbe essere usata la vareniclina rispetto a placebo o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco non da fumo. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	vareniclina
CONFRONTO:	placebo
ESITI PRINCIPALI:	-Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi) -Numero di persone con qualsiasi evento avverso -Numero di persone con eventi avversi gravi -Numero di persone che abbandonano il trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so		

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con Placebo	Rischio con vareniclina			
<p>Numero di persone astinenti; Follow up: > 6 mesi (astinenza continuativa/prolungata/puntuale, misurata con monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/autoriferita); Popolazione: Consumatori di tabacco non combusto (Fonte: EBBERT 2015)</p>	332 per 1.000	<p>445 per 1.000 (359 a 558)</p>	<p>RR 1.34 (1.08 a 1.68)</p>	<p>507 (2 RCT)^{1,2}</p>	<p>⊕⊕⊕ ○ Moderata^a</p>
<p><i>Spiegazioni</i> a. Abbassato di 1 livello per imprecisione: basso numero di eventi: <200 in totale; bassa numerosità campionaria</p> <p><i>Bibliografia</i> 1.K, Fagerstrom, H, Gilljam, M, Metcalfe, S, Tonstad, M, Messig. Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ; 2010. 2.JO, Ebbert, IT, Croghan, HH, Severson, DR, Schroeder, JT, Hays. A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States. Nicotine & Tobacco Research; 2011.</p>					
<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>					
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ● Non 	<p>Esiti non riportati per la popolazione oggetto di studio.</p> <p>Si riporta qui la tabella con i dati sul numero di persone con eventi avversi riportati nella popolazione generale (a qualsiasi follow up)</p> <table border="1" data-bbox="446 313 1212 571"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Placebo/Nessun Trattamento</th> <th>Rischio con VARENICLINA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione Generale</td> <td>27 per 1.000</td> <td>34 per 1.000</td> <td>RR 1.25</td> <td>15370</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td></td> <td>(28 a 40)</td> <td>(1.04 a 1.49)</td> <td>(29 RCT)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patologie Cardiovascolari</td> <td>75 per 1.000</td> <td>81 per 1.000</td> <td>RR 1.08</td> <td>1009</td> <td>⊕⊕⊕⊕ MODERATA</td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td></td> <td>(53 a 124)</td> <td>(0.71 a 1.65)</td> <td>(2 RCT)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Disturbo Depressivo</td> <td>30 per 1.000</td> <td>31 per 1.000</td> <td>RR 1.05</td> <td>525</td> <td>⊕⊕⊕⊕ MODERATA</td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td></td> <td>(12 a 82)</td> <td>(0.40 a 2.76)</td> <td>(1 RCT)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ospedalizzati</td> <td>83 per 1.000</td> <td>101 per 1.000</td> <td>RR 1.21</td> <td>315</td> <td>⊕⊕⊕⊕ BASSA</td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td></td> <td>(59 a 202)</td> <td>(0.60 a 2.42)</td> <td>(2 RCT)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>59 per 1.000</td> <td>49 per 1.000</td> <td>RR 0.82</td> <td>501</td> <td>⊕⊕⊕⊕ BASSA</td> </tr> <tr> <td>EA gravi</td> <td></td> <td>(23 a 101)</td> <td>(0.39 a 1.71)</td> <td>(1 RCT)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con VARENICLINA	Popolazione Generale	27 per 1.000	34 per 1.000	RR 1.25	15370	⊕⊕⊕⊕ ALTA	EA gravi		(28 a 40)	(1.04 a 1.49)	(29 RCT)		Patologie Cardiovascolari	75 per 1.000	81 per 1.000	RR 1.08	1009	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	EA gravi		(53 a 124)	(0.71 a 1.65)	(2 RCT)		Disturbo Depressivo	30 per 1.000	31 per 1.000	RR 1.05	525	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	EA gravi		(12 a 82)	(0.40 a 2.76)	(1 RCT)		Ospedalizzati	83 per 1.000	101 per 1.000	RR 1.21	315	⊕⊕⊕⊕ BASSA	EA gravi		(59 a 202)	(0.60 a 2.42)	(2 RCT)		BPCO	59 per 1.000	49 per 1.000	RR 0.82	501	⊕⊕⊕⊕ BASSA	EA gravi		(23 a 101)	(0.39 a 1.71)	(1 RCT)		
Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Certeza delle prove (GRADE)																																																														
	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con VARENICLINA																																																																				
Popolazione Generale	27 per 1.000	34 per 1.000	RR 1.25	15370	⊕⊕⊕⊕ ALTA																																																																	
EA gravi		(28 a 40)	(1.04 a 1.49)	(29 RCT)																																																																		
Patologie Cardiovascolari	75 per 1.000	81 per 1.000	RR 1.08	1009	⊕⊕⊕⊕ MODERATA																																																																	
EA gravi		(53 a 124)	(0.71 a 1.65)	(2 RCT)																																																																		
Disturbo Depressivo	30 per 1.000	31 per 1.000	RR 1.05	525	⊕⊕⊕⊕ MODERATA																																																																	
EA gravi		(12 a 82)	(0.40 a 2.76)	(1 RCT)																																																																		
Ospedalizzati	83 per 1.000	101 per 1.000	RR 1.21	315	⊕⊕⊕⊕ BASSA																																																																	
EA gravi		(59 a 202)	(0.60 a 2.42)	(2 RCT)																																																																		
BPCO	59 per 1.000	49 per 1.000	RR 0.82	501	⊕⊕⊕⊕ BASSA																																																																	
EA gravi		(23 a 101)	(0.39 a 1.71)	(1 RCT)																																																																		

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

<p>Giudizi</p> <p>bassa</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Molto ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Ricerca delle prove</p> <p>Nel confronto vareniclina vs placebo, gli esiti di efficacia valutati hanno una qualità delle prove:</p> <p>-nella popolazione generale: moderata</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
---	---	---

Valori
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

<p>Giudizi</p> <p>incertezza o variabilità</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Importante ○ Possibile importante ● Probabilmente nessuna ○ Nessuna <p>incertezza o variabilità importante</p> <p>incertezza o variabilità importante</p>	<p>Ricerca delle prove</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori e le preferenze che le persone attribuiscono ai diversi esiti di un trattamento farmacologico.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per le persone trattate con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
--	---	---

	<p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. J Public Health Manag Pract 2016;22(1):48-56. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions, and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. Nicotine Tob Res 2013;15(1): 59-68</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. Nicotine Tob Res 2004 Aug;6(4):631-9. DOI: 10.1080/14622200410001727885</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BENEFICI</th> <th colspan="2">RISCHI</th> </tr> <tr> <th>Popolazione</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione generale</td> <td>Tasso di astinenza RR 1.34 (1.08 a 1.68)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA</td> <td>NR</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Si riporta qui la tabella con i dati sul numero di persone con eventi avversi riportati nella popolazione generale (a qualsiasi follow up)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Popolazione</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei parti (stud</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Placebo/Nessun Trattamento</th> <th>Rischio con VARENICLINA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Popolazione Generale</td> <td>27 per 1.000</td> <td>34 per 1.000 (28 a 40)</td> <td>RR 1.25 (1.04 a 1.49)</td> <td>1537 (29 RC)</td> </tr> <tr> <td>Patologie Cardiovascolari</td> <td>75 per 1.000</td> <td>81 per 1.000 (53 a 124)</td> <td>RR 1.08 (0.71 a 1.65)</td> <td>1009 (2 RC)</td> </tr> <tr> <td>Disturbo Depressivo</td> <td>30 per 1.000</td> <td>31 per 1.000 (12 a 82)</td> <td>RR 1.05 (0.40 a 2.76)</td> <td>525 (1 RC)</td> </tr> <tr> <td>Ospedalizzati</td> <td>83 per 1.000</td> <td>101 per 1.000 (50 a 202)</td> <td>RR 1.21 (0.60 a 2.42)</td> <td>315 (2 RC)</td> </tr> <tr> <td>BPCO</td> <td>59 per 1.000</td> <td>49 per 1.000 (23 a 101)</td> <td>RR 0.82 (0.39 a 1.71)</td> <td>501 (1 RC)</td> </tr> </tbody> </table>		BENEFICI		RISCHI		Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.34 (1.08 a 1.68)	⊕⊕○○ BASSA	NR		Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei parti (stud	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con VARENICLINA	Popolazione Generale	27 per 1.000	34 per 1.000 (28 a 40)	RR 1.25 (1.04 a 1.49)	1537 (29 RC)	Patologie Cardiovascolari	75 per 1.000	81 per 1.000 (53 a 124)	RR 1.08 (0.71 a 1.65)	1009 (2 RC)	Disturbo Depressivo	30 per 1.000	31 per 1.000 (12 a 82)	RR 1.05 (0.40 a 2.76)	525 (1 RC)	Ospedalizzati	83 per 1.000	101 per 1.000 (50 a 202)	RR 1.21 (0.60 a 2.42)	315 (2 RC)	BPCO	59 per 1.000	49 per 1.000 (23 a 101)	RR 0.82 (0.39 a 1.71)	501 (1 RC)	
	BENEFICI		RISCHI																																														
Popolazione	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Certeza delle prove (GRADE)																																													
Popolazione generale	Tasso di astinenza RR 1.34 (1.08 a 1.68)	⊕⊕○○ BASSA	NR																																														
Popolazione	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei parti (stud																																													
	Rischio con Placebo/Nessun Trattamento	Rischio con VARENICLINA																																															
Popolazione Generale	27 per 1.000	34 per 1.000 (28 a 40)	RR 1.25 (1.04 a 1.49)	1537 (29 RC)																																													
Patologie Cardiovascolari	75 per 1.000	81 per 1.000 (53 a 124)	RR 1.08 (0.71 a 1.65)	1009 (2 RC)																																													
Disturbo Depressivo	30 per 1.000	31 per 1.000 (12 a 82)	RR 1.05 (0.40 a 2.76)	525 (1 RC)																																													
Ospedalizzati	83 per 1.000	101 per 1.000 (50 a 202)	RR 1.21 (0.60 a 2.42)	315 (2 RC)																																													
BPCO	59 per 1.000	49 per 1.000 (23 a 101)	RR 0.82 (0.39 a 1.71)	501 (1 RC)																																													

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ● Non so 	Nessuno studio incluso	Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto vareniclina vs placebo nella popolazione generale.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuno studio incluso	Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto vareniclina vs placebo nella popolazione generale.
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio incluso</p>	<p>Non essendo presenti prove rispetto a tale confronto nella specifica popolazione oggetto di studio, fare riferimento al Report di valutazione economica relativo al confronto vareniclina vs placebo nella popolazione generale.</p>
--	-------------------------------	---

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione. Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e Bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p>	

	<p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo, in termini di equità, sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso livello socio economico (SES).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2014;22(5): 373-83</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>Eur J Public Health</i> 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p>	
--	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), New Zealand e Canada e hanno coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza 	<p>Nessuno studio ha considerato l'accettabilità della Vareniclina rispetto al placebo nella popolazione in esame</p>

Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con **NRT**.

· *Capacità psicologica*. Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento

· *Capacità Fisica*. La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica.

· *Reflective motivation*. Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT.

· *Automatic motivation*. Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

· *Opportunità fisica*. Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

· *Opportunità sociale*. Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei **sostituti nicotinici con cerotto** ($n = 241$), **Vareniclina** ($n = 424$) e una **combinazione di cerotti e pastiglie** da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza, erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con **NRT**, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of <0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a

	<p>qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev 2020 May 22;5(5):CD013629. DOI: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. International J environmental research and public health 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
--	--	--

Fattibilità
È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non 	<p>no si so</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso livello socioeconomico (SES). I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la vareniclina rispetto a nessun trattamento [Raccomandazione forte, basata su una qualità delle prove bassa].

Giustificazione

.

Considerazioni per i sottogruppi

Non sono disponibili studi in sottogruppi.

Considerazioni per l'implementazione

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della vareniclina sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della vareniclina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione della rimborsabilità del farmaco nei soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, e dei costi che il singolo utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità, è chiamato a sostenere.

Nel prescrivere vareniclina al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della vareniclina, rivolti ai medici specialisti e non e la disponibilità della vareniclina nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Nota: Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con vareniclina.

Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla vareniclina


Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo dovrebbe essere usata la vareniclina rispetto al placebo?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° di evidenze	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vareniclina	Placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti

2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	112/251 (44.6%)	85/256 (33.2%)	RR 1.34 (1.08 a 1.68)	113 per 100 (da 27 a 226)	 MODERATA	CRITICO
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	---------------------------	--	---------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per imprecisione: basso numero di eventi: <200 in totale; bassa numerosità campionaria

Bibliografia

1. K, Fagerstrom, H, Gilljam, M, Metcalfe, S, Tonstad, M, Messig. Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ; 2010.
2. JO, Ebbert, IT, Croghan, HH, Severson, DR, Schroeder, JT, Hays. A pilot study of the efficacy of varenicline for the treatment of smokeless tobacco users in Midwestern United States. Nicotine & Tobacco Research; 2011.

Report di valutazione economica

Valutazione economica dei trattamenti terapeutici per la cessazione dal fumo: revisione sistematica della letteratura ed adattamento al contesto italiano.

Matteo Ruggeri -Centro Nazionale per l'HTA – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo è molto ricca ed eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e tengono conto della conoscenza scientifica e dei trattamenti approvati e/o utilizzati all'epoca della relativa pubblicazione.

Inoltre, molti studi prendono in considerazione differenti strategie di trattamento che, in molti casi, combinano interventi terapeutici con interventi di counselling e di tipo comportamentale. Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano. Per questi motivi si rende necessario condurre un'analisi ad hoc.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di condurre un'analisi economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze e l'adattamento delle evidenze reperite, previa stima dei costi inerenti il contesto italiano.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

15. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
16. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
17. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
18. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale;
19. Si procede, laddove il materiale reperito lo consentisse, ad adattare le evidenze economiche reperite (o alcune di esse) alla realtà italiana.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori che hanno deciso di smettere

Intervento: terapeutico (Vareniclina, Bupropione, Nicotine replacement therapy (NRT), Citisina e Nortriptilina)

Comparatore: placebo, standard of care, trattamenti alternativi (Vareniclina, Bupropione, NRT), trattamenti non farmacologici (incluso counselling, supporto psicologico/comportamentale finalizzato alla smoking cessation, terapia cognitivo-comportamentale (CBT), colloquio motivazionale (MI), agopuntura e ipnosi)

Esiti: costo/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche "piene", ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: Pubmed, Embase, Econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (Drummond, 2005; Ruggeri, 2015) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

10. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
11. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
12. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Adattamento al contesto italiano

In primo luogo è stata effettuata una analisi dei costi per ricostruire il costo terapia relativo al contesto italiano. Per fare questo sono stati identificati:

- I costi dei trattamenti farmacologici;

- I costi delle visite di controllo.

La variabilità dei costi è stata valutata utilizzando un'analisi di sensibilità univariata, dove i principali driver di costo erano la durata e la posologia dei trattamenti.

Tale analisi è presentata per mezzo di un grafico a tornado.

In secondo luogo, i costi stimati rispetto al contesto italiano, sono stati messi a confronto con gli outcomes (in termini di QALYs), risultanti dalle evidenze reperite e considerate adattabili al contesto italiano.

L'adattamento è stato inoltre condotto attraverso un'analisi bayesiana che trasforma i risultati dello studio in quantili di una distribuzione stocastica rendendo possibile la stima di un intervallo di confidenza all'interno del quale, con una probabilità pari al 95% giace il rapporto costo efficacia rispetto alla realtà italiana.

Le distribuzioni stocastiche usate per condurre questa analisi sono state derivate coerentemente con le linee guida metodologiche dell'ISPOR, usando:

- una distribuzione di tipo "gamma" per i costi;
- una distribuzione di tipo "beta" per il numero totale di QALYs generati da ciascun programma messo a confronto.

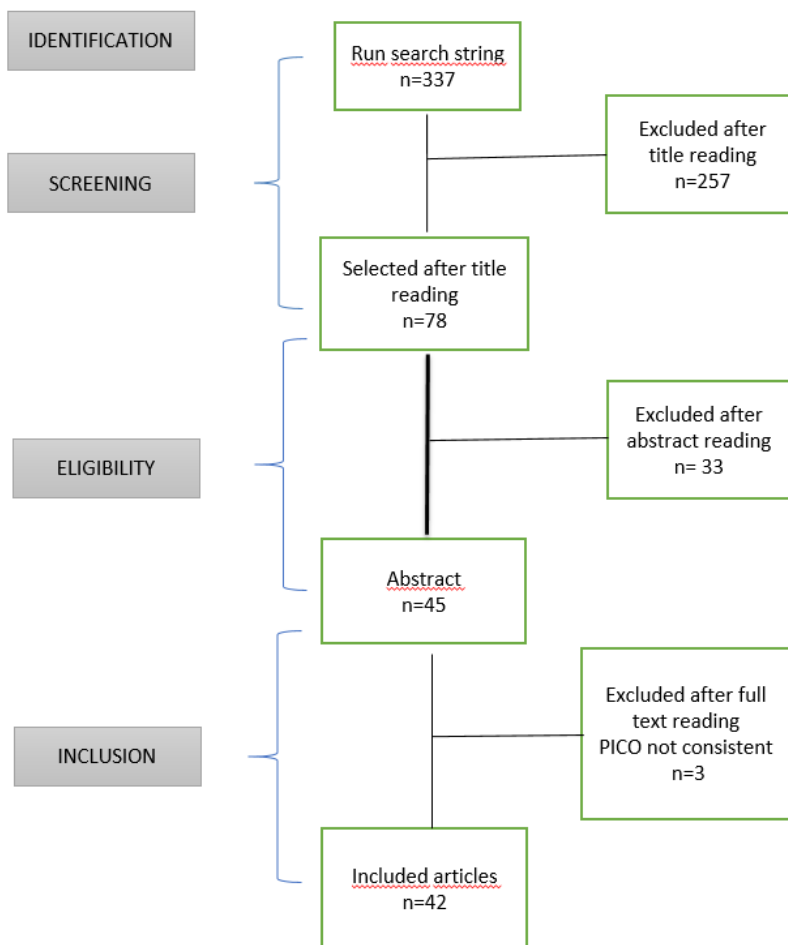
L'analisi bayesiana è stata condotta tramite una simulazione Montecarlo i cui risultati sono stati sintetizzati tramite l'utilizzo di piani costo efficacia simulati e curve di accettabilità del rapporto costo efficacia.

Risultati

Estrapolazione delle evidenze

La ricerca di letteratura ha prodotto 337 lavori. Di questi ad una prima lettura del titolo ne sono stati esclusi 257. Il motivo era riconducibile: al fatto che non fossero valutazioni economiche, che fossero abstract o atti di convegni, che fossero studi clinici non riportanti dati economici o case reports. Dei rimasti, dopo la lettura dell'abstract ne sono stati esclusi 21. Altri 7 sono stati esclusi dopo la lettura dell'intero lavoro a causa della non pertinenza con il PICO. La figura 1. Presenta la flow chart PRISMA che descrive il processo di selezione dei lavori.

Figure 1. Flow chart revisione della letteratura



Classificazione delle evidenze

I lavori selezionati sono così ripartiti in base all'intervento:

- 32 in cui l'intervento principale è Vareniclina (dal sola o con aggiunta di un breve counseling), in confronto con Bupropione o con terapie sostitutive (NRT). [1-32] Di questi, due lavori sono relativi al ritrattamento dopo un primo fallimento;
- 10 in cui l'intervento principale è Bupropione o altri trattamenti sostitutivi rispetto alla nicotina. [33-42]

Vareniclina

Risultati principali

Vareniclina è l'intervento che riporta più evidenze, anche relative a diversi contesti internazionali. I lavori selezionati sono basati su clinical trials [1-12], su modelli decisionali (markoviani o simulazioni ad eventi discreti) --e, in alcuni casi, su analisi statistiche nel contesto di studi retrospettivi [13-32].

Vareniclina è confrontata con strategie terapeutiche alternative come NRT, Bupropione e brevi interventi di counseling. Due lavori valutano il ritrattamento dopo il fallimento iniziale.

Per quanto riguarda gli studi basati su modelli decisionali, la maggioranza degli articoli utilizza i modelli EQUIPTMOD (European study on Quantifying Utility of Investment in Protection from Tobacco) o BENESCO.

EQUIPTMOD è stato sviluppato come strumento di supporto decisionale e ha un'interfaccia user-friendly (front - end) sostenuta da un modello di Markov. Il modello ha tre stati di salute: fumatore attuale (fuma quotidianamente o occasionalmente), ex fumatore e decesso e include quattro malattie attribuibili al fumo (cancro ai polmoni, broncopneumopatia cronica ostruttiva, ictus e malattia coronarica). Il modello segue una coorte di fumatori fino alla morte e assegna i costi e le disutilità attraverso cicli annuali. Ciò consente di valutare i costi e gli effetti di diversi interventi di controllo del tabacco da prospettive di breve, media e durata.

BENESCO (Benefits of Smoking Cessation on Outcomes) è stato sviluppato per simulare i costi diretti e le conseguenze di un'ipotetica coorte di fumatori adulti statunitensi che tentano una tantum di smettere di fumare. Le strategie per smettere di fumare confrontate sono Vareniclina, bupropione, terapia sostitutiva della nicotina e smettere senza aiuto. Il modello ha utilizzato i risk ratio dello studio sulla prevenzione del cancro (CPS) - II per la mortalità delle malattie legate al fumo come proxy per calcolare i rischi relativi dell'incidenza e della prevalenza di queste malattie, seguendo una metodologia markoviana. In generale, i lavori che valutano il rapporto costo efficacia di Vareniclina utilizzano come endpoint di riferimento il cost per QALY ed il costo per anno di vita salvato.

Nella totalità dei casi Vareniclina risulta essere dominante rispetto alle alternative con cui è confrontata (consentendo guadagni di salute ad un costo inferiore rispetto alle alternative) o comunque presenta un profilo di costo efficacia molto favorevole (al di sotto della soglia di accettabilità comunemente utilizzata di €35.000/QALY). Questo vale anche per gli studi che considerano il ritrattamento.

Valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze

Come mostrato nella tabella 1. La qualità delle evidenze riportate è buona, con uno score medio dell'82.5%.

In questo caso, rispetto ai reporting standards suggeriti dalla checklist CHEERS, è da notare come il requisito mancante più ricorrente è l'utilizzo di indicatori QALYs, soprattutto negli studi basati su clinical trials. Altro requisito spesso mancante è la specificazione delle unità di misura fisiche con riguardo alle risorse che generano i costi. Le analisi di sensibilità spesso sono condotte utilizzando metodi fra loro difficilmente comparabili e non sempre seguono un approccio probabilistico. Quando questo è presente, solo sporadicamente sono riportati i parametri di scala e di forma utilizzati per costruire le distribuzioni stocastiche.

Un altro importante fattore di criticità è che nella maggioranza dei casi le ipotesi strutturali del modello non considerano l'eventualità di ricadute in un orizzonte temporale life-time.

In riferimento alla generalizzabilità delle evidenze (Tabella 2.) è da considerare come la differenza nei setting di riferimento dei lavori selezionati, non consente di considerare gli studi generalizzabili alla realtà italiana, secondo i criteri stabiliti.

Tabella 1. Vareniclina. Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	FREQUENCY (%)
TITLE AND ABSTRACT	
TITLE	100
ABSTRACT	100
INTRODUCTION	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	90
METHODS	
TARGET POPULATION AND GROUPS	70
SETTING AND LOCATION	70
STUDY PERSPECTIVE	100
COMPARATORS	100
TIME HORIZON	100

DISCOUNT RATES	70
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	90
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	90
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	90
ESTIMATING RESOURCES AND COST	90
CURRENCY AND CONVERSION	80
CHOICE OF MODEL	80
ASSUMPTIONS	80
ANALYTIC METHODS	60
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	60
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	90
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	90
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	60
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	60
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	80
CONFLICT OF INTEREST	80
TOTAL	82.5%

Tabella 2. Vareniclina. Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	Frequency (%)
multicenter study (only for trial based)	2%
context and description of the alternatives	100%
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	80%
adoption of a broad study perspective	90%
clinical and cost data referring to the entire population	100%
preference data relevant to the study population	0%
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	75%
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	70%
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	70%
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	80%
separate reporting of resources and unit costs	70%
RESULT	10 studies adaptable to Italy

Nonostante ciò, gli studi basati sui modelli EQUIPTMOD e BENESCO possono essere considerati adattabili. In particolare, è da segnalare uno studio [11] che prende in considerazione 4 differenti paesi europei (Belgio, Francia, Svezia e UK). Uno studio infine [28], ha utilizzato lavori pubblicati che hanno utilizzato il modello BENESCO per valutare l'impatto delle differenze tra i paesi individuando nove fattori: demografia, prevalenza del fumo, mortalità, epidemiologia e costi delle malattie legate al fumo, uso delle risorse e costi unitari, pesi delle utilità e tassi di sconto sul beneficio monetario netto incrementale (INMB), utilizzando una disponibilità a pagare (WTP) di 20.000 euro per anno di vita aggiustato per la qualità (QALY). Lo studio ha concluso che le maggiori differenze debbano essere attribuite all'epidemiologia (prevalenza di fumatori) nei diversi paesi e all'utilizzo dei tassi di sconto. Nella Tabella 3. Sono riportati i principali risultati dello studio

Tabella 3. Varenicline. Risultati uniformati per i 4 Paesi di riferimento

	NRT versus unaided cessation	Bupropion versus NRT	Varenicline versus bupropion
Difference in total costs (€1000) [†]	126.7	-40.4	-44.7
Difference in QALYs	77.4	17.7	42.8
Incremental net monetary benefit (INMB) (€1 mln) [‡]	1.42	0.39	0.90
Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	1636.7	Dominant	Dominant

*Outcomes differ from [5] because all cost inputs were updated to 2006 prices, Harmonised Indices of Consumer Prices was used; asthma exacerbations were excluded and the price of varenicline was updated.

[†]Intervention costs plus total costs of smoking-related diseases.

[‡]WTP is €20,000.

NRT, nicotine replacement therapy; QALYs, quality adjusted life years; WTP, willingness-to-pay.

Bupropione ed altri interventi sostitutivi.

In generale, tutti gli studi che considerano il bupropione o le terapie sostitutive della nicotina (NRT) come interventi, si pronunciano in maniera favorevole rispetto al rapporto costo efficacia. [33-42]

Alcuni studi confrontano bupropione con le altre NRT, sostenendone la costo efficacia. In altri casi, sia Bupropione che NRT sono confrontate con placebo o attività di counselling.

Anche in questo caso, in generale tutti gli interventi sono vantaggiosi dal punto di vista della costo efficacia, con Bupropione che ottiene i risultati migliori.

Uno studio in particolare confronta sia bupropione che le NRT con attività di counselling, ottenendo risultati particolarmente favorevoli agli interventi farmacologici. [38]

In dettaglio, bupropione e cerotti risultano essere gli interventi con miglior profilo costo efficacia, seguiti, in ordine discendente, da spary, inhaler e gomme da masticare.

Uno studio [41], confronta Bupropione con Nortriptilina nel contesto di un clinical trial, attribuendo a quest'ultimo trattamento un profilo costo efficacia più vantaggioso. I risultati, tuttavia, non sono statisticamente significativi.

Valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze

Come mostrato nella tabella 4. La qualità delle evidenze riportate è buona, con uno score medio del 76.25%.

In questo caso, rispetto ai reporting standards suggeriti dalla checklist CHEERS, è da notare come il requisito mancante più ricorrente è l'utilizzo di indicatori QALYs, soprattutto negli studi basati su clinical trials. Altro requisito spesso mancante è la specificazione delle unità di misura fisiche con riguardo alle risorse che generano i costi. Le analisi di sensibilità spesso sono condotte utilizzando metodi fra loro difficilmente comparabili e non sempre seguono un approccio probabilistico. Quando questo è presente, solo sporadicamente sono riportati i parametri di scala e di forma utilizzati per costruire le distribuzioni stocastiche.

Un altro importante fattore di criticità è che nella maggioranza dei casi le ipotesi strutturali del modello non considerano l'eventualità di ricadute in un orizzonte temporale life-time.

In riferimento alla generalizzabilità delle evidenze (Tabella 5.) è da considerare come la differenza nei setting di riferimento dei lavori selezionati, non consente di considerare gli studi generalizzabili alla realtà italiana, secondo i criteri stabiliti. Gli studi selezionati, inoltre, non possono neanche essere considerati adattabili, avendo solo caratteristiche che li rendono appropriati nei singoli contesti di riferimento.,

Tabella 4. Bupropione e NRT. Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	FREQUEN CY (%)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	100
ABSTRACT	100
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	80
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	70
SETTING AND LOCATION	70
STUDY PERSPECTIVE	100
COMPARATORS	100
TIME HORIZON	70
DISCOUNT RATES	70
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	90
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	90
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	80

ESTIMATING RESOURCES AND COST	70
CURRENCY AND CONVERSION	70
CHOICE OF MODEL	70
ASSUMPTIONS	60
ANALYTIC METHODS	60
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	60
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	90
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	60
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	50
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	60
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	80
CONFLICT OF INTEREST	80
TOTAL	76.25%

Tabella 5. Bupropione e NRT. Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	Frequency (%)
multicenter study (only for trial based)	0%
context and description of the alternatives	100%
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	70%
adoption of a broad study perspective	90%
clinical and cost data referring to the entire population	80%
preference data relevant to the study population	0%
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	70%
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	60%
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	40%
reporting of epidemiology (if relevant)	Na
reported source of utility data	80%
separate reporting of resources and unit costs	50%
RESULT	NO studies adaptable to Italy

Adattamento delle evidenze al contesto italiano

Stima dei costi

I costi di Vareniclina, Bupropione e dei cerotti terapeutici basati su NRT (Nicotine Replacement Therapy) sono calcolati sotto una duplice prospettiva: quella del paziente e quella del SSN. Tale duplice prospettiva si rende necessaria dal momento in cui i farmaci sono collocati in fascia C e quindi a carico del paziente. Tuttavia, è necessario anche considerare che, all'inizio ed al termine di un ciclo terapeutico, il paziente sia stato visitato dal medico. Per questo motivo includeremo nel costo totale:

- Il costo del farmaco secondo la posologia e la durata indicate da scheda tecnica;
- Il costo di due visite mediche, secondo prontuario delle prestazioni ambulatoriali nazionali.

Vareniclina

Vareniclina è disponibile nelle seguenti confezioni: 11 cpr 0,5 mg +14 cpr 1mg (€51,31); 28 compresse 1 mg (€57,46); 56 compresse 1 mg (€114,93).

La dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti secondo lo schema: giorni 1-3 0,5 mg una volta al giorno; giorni 4-7 0,5 mg due volte al giorno.

Un trattamento di 12 settimane con vareniclina (2mg/die) ha un costo di € 380 (a carico del paziente). Se a tale costo aggiungiamo 2 visite mediche (a carico del SSN) e pari ad €20,66, il costo totale su 12 settimane è di € 421,32

Bupropione

Bupropione è disponibile nelle seguenti confezioni: 50 cpr 150 mg a rilascio prolungato (€105); 100 cpr 150 mg a rilascio prolungato (€180).

La dose iniziale raccomandata è di 150 mg da assumere una volta al giorno per i primi 3 giorni, da aumentare a 300 mg/die (150 mg x 2) dal 4° giorno. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica e negli anziani, la dose giornaliera non deve superare i 150 mg. Il trattamento deve proseguire per 7-9 settimane.

Una confezione di bupropione (100 compresse) è sufficiente per un trattamento minimo di 7 settimane e ha un costo di 180,00 euro. Tuttavia, la durata media del trattamento è di circa 14 settimane.[43] In base a questo, aggiungendo due visite mediche (a carico del SSN) tariffate ad €20,66, il costo totale è pari ad €401,32

Terapia -sostitutiva con nicotina (NRT)

Negli studi effettuati, le varie formulazioni hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile (percentuali simili di astensioni dal fumo al termine del trattamento), quindi la scelta dovrà essere dettata dalle preferenze dell'utilizzatore, dalla durata d'azione delle diverse formulazioni e dalla tollerabilità soggettiva.

Tabella 6. Caratteristiche delle diverse formulazioni

Formulazione	Modalità d'impiego
<p>cerotti da 16 ore: 15 - 10 - 5 mg (<i>Nicorette</i>) 7 cerotti € 24</p> <p>da 24 ore: 21 - 14 - 7 mg (<i>Nicotinell</i>, <i>NiQuitin CQ</i>) il costo varia da un minimo di € 21,20 (7 cerotti da 7 mg/24 ore) ad un massimo di € 23,40 (7 cerotti da 21 mg/24 ore) per la specialità <i>Nicotinell</i>; mentre la confezione da 7 cerotti di <i>NiQuitin CQ</i> costa € 24,50 per qualsunque dosaggio.</p>	<p>Rilasciano un quantitativo costante di principio attivo per 16 o 24 ore, dopo il quale vanno sostituiti con un nuovo cerotto, da applicare preferibilmente in un'area diversa per ridurre al minimo il rischio di irritazione cutanea. I cerotti da 16 ore vanno applicati al mattino e rimossi alla sera prima di andare a letto. Il nuovo cerotto dovrà essere applicato la mattina successiva. Il dosaggio iniziale dipende dal numero di sigarette fumate: se questo è elevato (> 20 sigarette/die) è preferibile iniziare con le formulazioni a dosaggio più alto.</p>
<p>tavolette sublinguali <i>Nicorette Microtab</i> 2 mg 105 tavolette € 32</p>	<p>Le tavolette devono essere poste sotto la lingua, dove si dissolvono nell'arco di 30 minuti.</p> <p>Dosaggio e durata del trattamento devono essere personalizzati, in base alle esigenze del singolo utilizzatore. Indicativamente la ditta produttrice consiglia una posologia di 1-2 tavolette ogni 1-2 ore, fino ad un massimo di 30 tavolette al giorno, per 8-12 settimane, da ridurre poi gradualmente fino a sospendere il trattamento quando il paziente non necessita di più di 1-2 tavolette al giorno. La durata massima consigliata del trattamento è di 6 mesi, anche se è prevista la possibilità di proseguire per un periodo più lungo, se necessario al fine di evitare la ricaduta.</p>
<p>pastiglie da sciogliere in bocca <i>Nicotinell Mint</i> 36 pastiglie da 2 mg € 11,90 <i>NiQuitin CQ</i> 72 pastiglie da 2mg e 4 mg € 24,50</p>	<p>Le pastiglie devono essere fatte sciogliere in bocca, cambiandone di tanto in tanto la posizione. La dissoluzione richiede 20-30 minuti circa.</p> <p>Dosaggio e durata del trattamento devono essere personalizzati in base alle esigenze dell'utilizzatore.</p> <p>Indicativamente, la ditta produttrice di <i>Nicotinell Mint</i> consiglia una posologia massima di 15-20 pastiglie al giorno per le prime 12 settimane dopo di che è possibile ridurre gradualmente il numero di assunzioni fino a sospendere il trattamento quando l'utilizzatore non richiede più di 1-2 pastiglie al giorno.</p> <p>La ditta produttrice di <i>NiQuitin CQ</i> indica come discriminante per la scelta del dosaggio da utilizzare il fatto che il fumatore accenda abitualmente la prima sigaretta entro 30 minuti dal risveglio (pastiglie da 4 mg) o dopo più di 30 minuti dal risveglio (pastiglie da 2 mg). La posologia è di una pastiglia ogni 1-2 ore, fino a un massimo di 15 pastiglie al giorno, per le prime 6 settimane, da ridurre gradualmente nelle 6 settimane successive fino a un minimo di una</p>

	<p>pastiglia ogni 4-8 ore. La durata massima prevista del trattamento è di 6 mesi. Nelle rimanenti 12 settimane la posologia è di 1-2 pastiglie al giorno, da assumere quando il fumatore avverte il desiderio forte di accendere una sigaretta.</p>
<p>gomme masticabili da 2 mg e 4 mg <i>Nicorette e Nicorette Mint</i> 30 gomme da 2 mg € 12,50 105 gomme da 2 mg € 29,50 105 gomme da 4 mg € 32,50</p>	<p>Vanno masticate fino a che si avverte un forte sapore di nicotina; a questo punto si lascia "riposare" la gomma tra guancia e gengiva fino a scomparsa del sapore e si mastica di nuovo. Il numero di gomme da masticare nell'arco della giornata va individuato a seconda delle necessità soggettive. La ditta produttrice consiglia di iniziare il trattamento con le gomme da 2 mg e, nel caso non risultino sufficienti 15 gomme al giorno, di passare a quelle da 4 mg. Non si devono comunque superare le 15 gomme da 4 mg al giorno.</p>
<p>cartucce da 10 mg con inhaler <i>Nicorette inhaler</i> 42 unità + inhaler € 29</p>	<p>Una volta inserita la cartuccia nell'inhaler si aspira il contenuto attraverso il bocchino del dispositivo. Il dosaggio iniziale va da un minimo di 6 ad un massimo di 12 cartucce/die. Il dosaggio di mantenimento varia da un minimo di 6 ad un massimo di 12 cartucce/die per 12 settimane, da ridurre fino a sospensione nelle 6-8 settimane successive.</p>
<p>Gli effetti indesiderati, comuni a tutte le formulazioni, comprendono: nausea, cefalea, tachicardia. Con i cerotti possono comparire eritema e rash cutanei, mentre le preparazioni per uso orale (gomme, tavolette sublinguali, pastiglie) e l'inhaler possono provocare una lieve irritazione di cavo orale e gola. La terapia sostitutiva è controindicata nei pazienti con età < 18 anni; in gravidanza e durante l'allattamento; nei pazienti con: patologie cardiovascolari, vasculopatie, feocromocitoma, ulcera gastroduodenale, gastriti acute. La presenza di disturbi cutanei che possono complicare la terapia controindica l'uso dei cerotti.</p>	

Secondo le linee guida del NICE (National Institute for Clinical Excellence) la prescrizione iniziale dovrebbe coprire un periodo di 2 settimane a partire dalla data prestabilita di inizio del trattamento sostitutivo; la terapia andrebbe proseguita solo se il paziente conferma l'intenzione di smettere di fumare, prolungandola fino a 3 mesi, se necessario al fine di mantenere l'astensione dal fumo. Negli studi condotti, la durata dei trattamenti è stata variabile, a partire da un minimo di 8-12 settimane fino ad un massimo di 6 mesi. La maggior parte dei prodotti a base di nicotina riporta conseguentemente l'indicazione di non superare i 6 mesi consecutivi di terapia.

Sette giorni di trattamento sostitutivo alla posologia massima giornaliera costano, rispettivamente, € 24 con i cerotti; € 64 con le tavolette sublinguali; € 35,70 con le pastiglie; € 32,50 con le gomme; € 58 con l'inhaler.

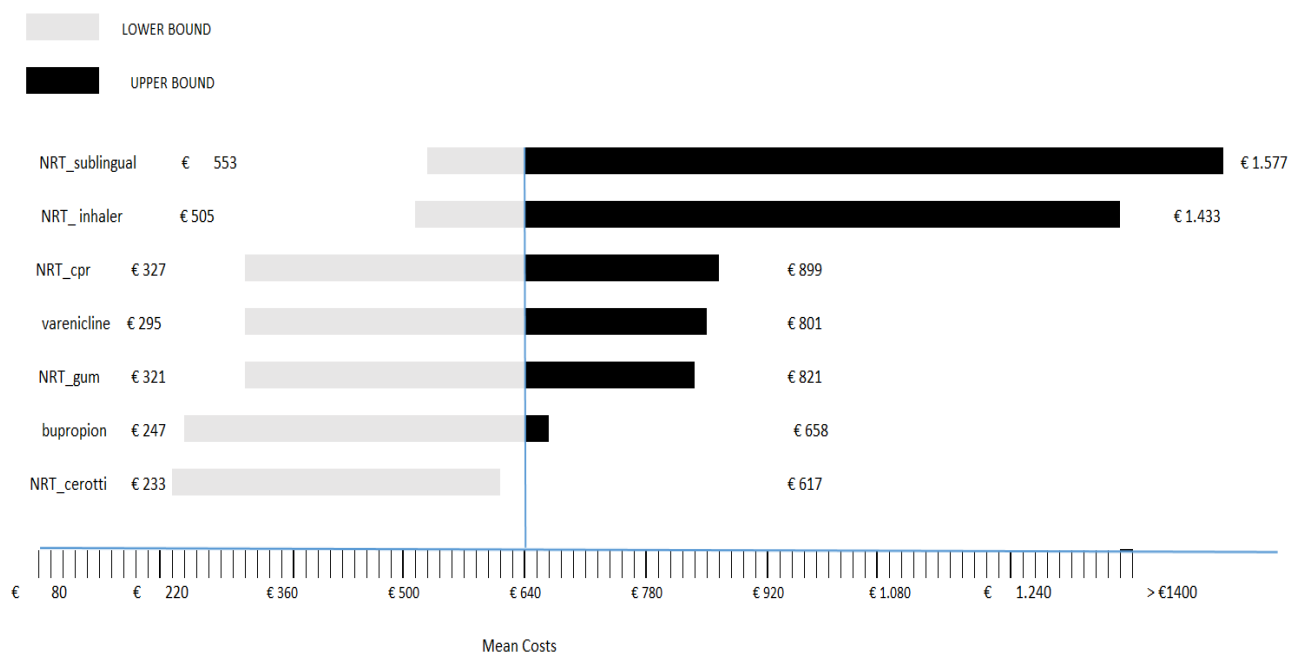
Considerando quindi una durata media del trattamento di 16 settimane, il costo è di:

- €384 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 425,32 per i cerotti;
- €1024 + due visite mediche tariffate ad €20,66, pari ad un totale di € 1065,26 per le tavolette sublinguali
- €571,2 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 612,52 per le pastiglie;
- €520 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 561,32 per le gomme;
- €928 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 969,32 per l'inhaler.

Analisi di sensibilità univariata

Il grafico 1 mostra la variabilità dei costi. Questa dipende essenzialmente dalla durata del trattamento con le varie alternative. In tutti i casi, tale durata è stata fatta variare fra 8 e 24 settimane. Tale intervallo è stato scelto coerentemente con le indicazioni riportate dalla schede tecniche dei farmaci () e con le evidenze riportate nei clinical trials. Gli estremi di ciascuna barra sono da interpretarsi come inferiore e superiore rispetto ad un intervallo di confidenza al 95%. La maggior variabilità riguarda le terapie sostitutive sia sublinguali che inalatorie. Per tutti i farmaci, è identificabile una ripartizione della variabilità asimmetrica, in cui la probabilità che scenari riguardanti costi maggiori rispetto alla media sono più probabili di scenari in cui i costi siano invece minori. Questo è essenzialmente dovuto alla probabilità che la durata del trattamento arrivi fino a sei mesi.

Grafico 1. Analisi di sensibilità univariata sui costi. Grafico centrato sulla media dei costi di tutti i trattamenti in esame. Estremi inferiore e superiore sono relativi ad un intervallo di confidenza al 95%.



Analisi costo efficacia

Nota metodologica

L'analisi costo efficacia utilizza:

- I costi stimati nel precedente paragrafo
- Il guadagno di QALY stimato da Verner et al. (tabella 3.) sia per NRT, che Bupropione che Varenicline.

Per quanto riguarda il guadagno di QALYs è stato scelto lo studio di Verner et al. () poiché: (1) era basato su un modello validato; (2) considerava più paesi di riferimento ed è stato per questo ritenuto adattabile al contesto italiano).

Tuttavia, l'evidenza selezionata non consentiva di effettuare confronti fra le varie tipologie di NRT in quanto il guadagno di QALYs inerente questa strategia terapeutica è riportato solo in forma aggregata.

Per questo motivo i confronti effettuati in questa analisi sono:

- Bupropione vs NRT
- Varenicline vs NRT;
- Varenicline vs Bupropione.

Per quanto riguarda i costi della NRT, quindi si è proceduto a considerare una media (con relativa deviazione standard) rispetto ai costi stimati nel precedente paragrafo.

Risultati

La tabella 7. Mostra i risultati dell'analisi costo efficacia rispetto al contesto italiano. I risultati sono relativi ad un paziente standard. Bupropione e Varenicline risultano essere dominanti rispetto alla NRT, in conseguenza del maggior guadagno di QALYs a fronte di un risparmio di risorse. Il confronto fra Varenicline e Bupropione invece restituisce un rapporto costo efficacia favorevole al primo trattamento, in conseguenza del maggior guadagno di QALYs, a fronte, tuttavia, di un costo maggiore.

Tabella 7. Risultati analisi costo efficacia adattata al contesto italiano

Interventi	QALYs	Costi
NRT	0,077	726,4
Bupropione	0,0947	401
Varenicline	0,1375	421

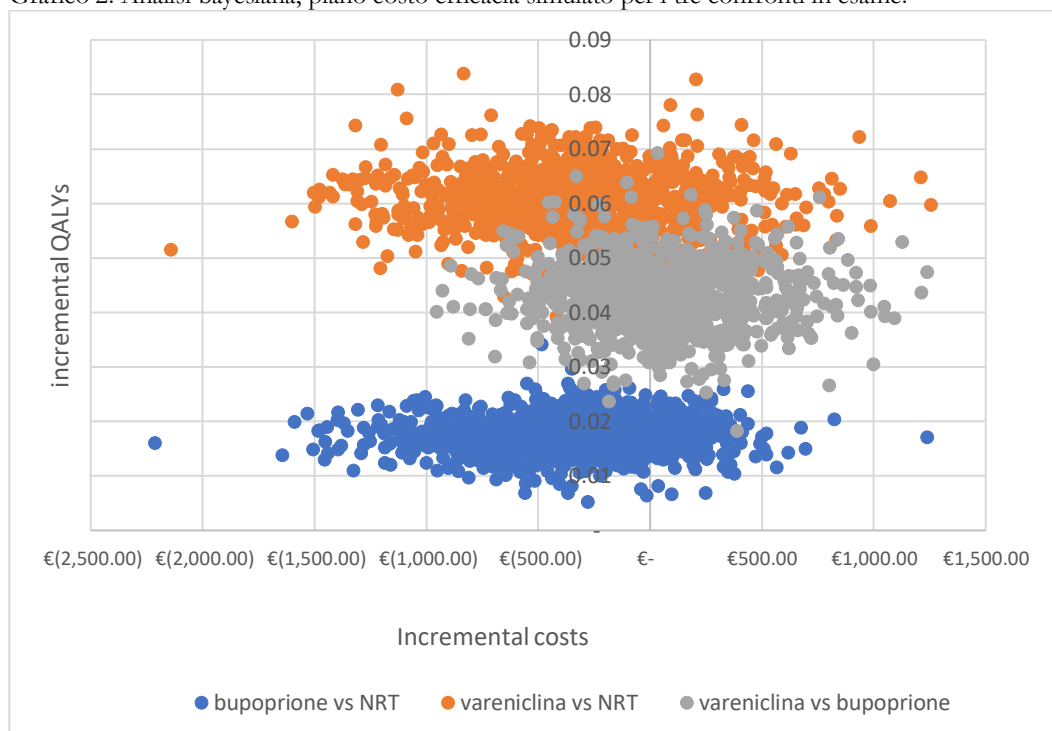
ICER (costo/QALY)		
<i>bupropione</i>	<i>varenicline</i>	<i>varenicline</i>
<i>vs</i>	<i>vs</i>	<i>vs</i>
NRT	NRT	<i>bupropione</i>
		€
dominante	dominante	467,29

La tabella 8. Mostra i risultati relativi alla stima dei parametri di scala e di forma necessari a condurre l'analisi di tipo bayesiano per la stima della robustezza dei risultati in tabella 7. Per quanto riguarda i QALYs dei vari trattamenti, non essendo presente nel modello di Verner una stima della deviazione standard, si è proceduto a formulare una ipotesi di un valore pari al 20% della media relativa. La deviazione standard dei costi, invece è stata derivata considerando gli intervalli di confidenza presentati nel Grafico 1.

Tabella 8. Parametri e variabili stocastiche per adattamento modello

Variabile	Parametri		Distribuzione
	forma	scala	
costi NRT	159,90	4,54	gamma
costi bupoprione	107,52	3,73	gamma
costi vareniclina	164,81	2,55	gamma
QALYs NRT	0,01	0,00	beta
QALYs bupoprione	0,02	0,00	beta
QALYs vareniclina	0,02	0,00	beta

Grafico 2. Analisi bayesiana, piano costo efficacia simulato per i tre confronti in esame.



Il grafico 2. Mostra i risultati dell'analisi bayesiana effettuata per tenere in considerazione la variabilità dei parametri considerati nel modello. Ogni punto rappresentato è relativo ad una simulazione che restituisce un rapporto costo efficacia relativamente ai confronti in oggetto.

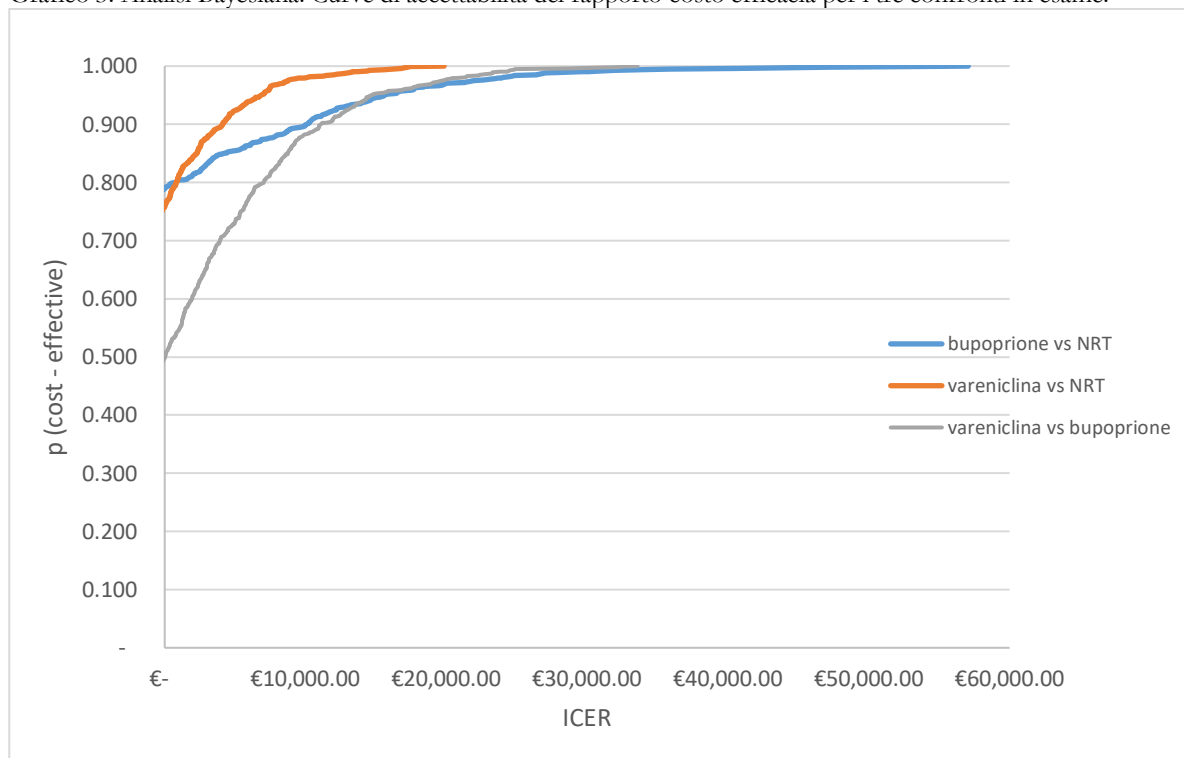
Il grafico riporta 1.000 simulazioni per ogni confronto e mostra come, nella totalità dei casi, gli interventi oggetto dei confronti generino un guadagno di QALYs. Nella maggioranza delle simulazioni inerenti sia Bupoprione che Vareniclina vs NRT, i risultati confermano la dominanza, ovvero che, al guadagno di QALYs si associano anche risparmi in termini di costi sanitari. Nel confronto fra Vareniclina e Bupoprione, invece, sebbene il guadagno di QALYs a favore di Vareniclina sia sempre confermato, le simulazioni restituiscono un certo margine di incertezza in merito ai costi sanitari.

Questo aspetto è ulteriormente approfondito nel grafico 3 che mostra i punti del grafico 1 che danno origine a situazioni di non dominanza (ICER positivi) in ordine crescente.

- Per quanto riguarda il confronto Bupoprione vs NRT (linea blu), l'intercetta è posta in corrispondenza del valore delle ordinate pari all'80% che è la probabilità associata alla dominanza. Nel rimanente 20% delle simulazioni, il confronto si attesta sempre su valori degli ICER ritenuti coerenti con una soglia di disponibilità a pagare di €30.000/QALYs.
- Per quanto riguarda il confronto Vareniclina vs NRT (linea arancio), l'intercetta è posta in corrispondenza del valore delle ordinate pari al 75% che è la probabilità associata alla dominanza. Nel rimanente 25% delle simulazioni, il confronto si attesta sempre su valori degli ICER ritenuti coerenti con una soglia di disponibilità a pagare di €30.000/QALYs.

- Per quanto riguarda il confronto Vareniclina vs Bupropione (linea grigia), l'intercetta è posta in corrispondenza del valore delle ordinate pari al 50% che è la probabilità associata alla dominanza. Nel rimanente 50% delle simulazioni, il confronto si attesta sempre su valori degli ICER ritenuti coerenti con una soglia di disponibilità a pagare di €30.000/QALYs

Grafico 3. Analisi Bayesiana. Curve di accettabilità del rapporto costo efficacia per i tre confronti in esame.



Discussione

L'analisi presentata mostra i seguenti punti di forza:

- Le evidenze mostrate sono state sottoposte a valutazione della qualità e della generalizzabilità;
- Le evidenze raccolte sono state sistematizzate ed adattate alla situazione italiana con un approccio sistematico e tenendo conto della stima dei costi inerente il contesto italiano.

L'analisi, tuttavia presenta alcuni punti di debolezza:

- In alcuni casi la valutazione della qualità delle evidenze e della generalizzabilità è stata effettuata tenendo conto delle informazioni direttamente reperibili di paper. In alcuni casi le valutazioni potrebbero essere state viciate dalla mancanza di informazioni o dalla difficoltà di sintesi delle stesse. Tuttavia, tale limite impatta in maniera conservativa sui risultati dell'analisi.
- L'adattamento al contesto italiano è stato condotto al di fuori di uno specifico modello decisionale, ma semplicemente associa i costi stimati inerenti il contesto italiano con i risultati in termini di QALYs guadagnati stimati per le alternative considerate, dal modello BENESCO relativo a 5 paesi europei (Italia esclusa). Questo ha comportato l'esclusione dall'adattamento dei costi inerenti le complicanze e gli eventi evitati (es.: cardiovascolari, BPCO, tumore al polmone...). L'effetto derivante dalle complicanze evitate è tuttavia preso in considerazione nella stima dei QALYs derivante dal modello BENESCO. Ciò rende la presente analisi conservativa rispetto ai costi,
- Non è stato possibile caratterizzare i dati inerenti il guadagno di QALYs delle varie tipologie di NRT, sebbene sia stato possibile dettagliarne le differenze di costo.
- Nella stima dei costi si è ipotizzata per tutti i trattamenti farmacologici una visita all'inizio ed una dopo il ciclo di trattamento (16 settimane). Non vengono considerati i costi derivanti dal disegno e dall'implementazione di un programma di disease management che coinvolga differenti professionisti sanitari, integrando con il trattamento terapeutico, attività di counseling o di monitoraggio. Tuttavia, non si ravvisano potenziali differenze nei vari trattamenti in merito all'intensità relativa del programma di disease management, per cui si può ipotizzare che i costi del programma di disease management sarebbero uguali per ognuno dei trattamenti. Ulteriori elementi utili alla ricerca in questo campo, potranno essere analizzati con più dettaglio in un altro contesto quando l'oggetto dell'analisi, ancorché i trattamenti terapeutici, saranno le attività di counseling o interventi di tipo "behavioral".

Conclusioni e raccomandazioni per i decisori

Dall'analisi delle evidenze economiche in merito alla costo efficacia dei trattamenti per il supporto alla cessazione dal fumo si evince che:

- Le evidenze sono complessivamente di buona qualità ed alcune adattabili al contesto italiano. Queste evidenze riportano ingenerale una dominanza di Vareniclina rispetto alle altre alternative e comunque un profilo di costo efficacia favorevole riguardante sia Vareniclina che Bupropione che NRT.
- I risultati dell'adattamento, previa stima dei costi inerenti il contesto italiano, sembra confermare tali risultati. In particolare: sia Vareniclina che Bupropione sono dominanti rispetto ad NRT. Vareniclina presenta, con una probabilità del 50% costi superiori a Bupropione. A fronte di ciò, il guadagno di QALYs associato, rende il rapporto costo efficacia di Vareniclina favorevole nel 100% dei casi.

Bibliografia

1. Baker CL, Pietri G. A cost-effectiveness analysis of varenicline for smoking cessation using data from the EAGLES trial. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018 Jan 19;10:67-74. doi: 10.2147/CEOR.S153897. eCollection 2018.
2. Madae'en S, Obeidat N, Adeinat M. Using cost-effectiveness analysis to support policy change: varenicline and nicotine replacement therapy for smoking cessation in Jordan. *J Pharm Policy Pract.* 2020 Oct 27;13:65. doi: 10.1186/s40545-020-00270-y. eCollection 2020.
3. Trapero-Bertran M, Muñoz C, Coyle K, Coyle D, Lester-George A, Leidl R, Németh B, Cheung KL, Pokhrel S, Lopez-Nicolás Á. Cost-effectiveness of alternative smoking cessation scenarios in Spain: results from the EQUIPTMOD. *Addiction.* 2018 Jun;113 Suppl 1(Suppl Suppl 1):65-75. doi: 10.1111/add.14090. Epub 2018 Mar
4. Annemans L, Marbaix S, Nackaerts K, Bartsch P. Cost-effectiveness of retreatment with varenicline after failure with or relapse after initial treatment for smoking cessation. *Prev Med Rep.* 2015 Mar 14;2:189-95. doi: 10.1016/j.pmedr.2015.03.004. eCollection 2015.
5. Igarashi A, Goto R, Suwa K, Yoshikawa R, Ward AJ, Moller J. Cost-Effectiveness Analysis of Smoking Cessation Interventions in Japan Using a Discrete-Event Simulation. *Appl Health Econ Health Policy.* 2016 Feb;14(1):77-87. doi: 10.1007/s40258-015-0204-3.
6. Javitz HS, Zbikowski SM, Deprey M, McAfee TA, McClure JB, Richards J, Catz SL, Jack LM, Swan GE. Cost-effectiveness of varenicline and three different behavioral treatment formats for smoking cessation. *Transl Behav Med.* 2011 Mar 1;1(1):182-190. doi: 10.1007/s13142-010-0009-8.
7. Kautiainen K, Ekroos H, Puhakka M, Liira H, Laine J, Linden K, Hahl J. Re-treatment with varenicline is a cost-effective aid for smoking cessation. *J Med Econ.* 2017 Mar;20(3):246-252. doi: 10.1080/13696998.2016.1249485.
8. Tosanguan J, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of clinical smoking cessation interventions in Thailand. *Addiction.* 2016 Feb;111(2):340-50. doi: 10.1111/add.13166. Epub 2015 Oct 26.
9. Huber MB, Präger M, Coyle K, Coyle D, Lester-George A, Trapero-Bertran M, Nemeth B, Cheung KL, Stark R, Vogl M, Pokhrel S, Leidl R. Cost-effectiveness of increasing the reach of smoking cessation interventions in Germany: results from the EQUIPTMOD. *Addiction.* 2018 Jun;113 Suppl 1(Suppl Suppl 1):52-64. doi: 10.1111/add.14062. Epub 2017 Dec 15.
10. Igarashi A, Takuma H, Fukuda T, Tsutani K. Cost-utility analysis of varenicline, an oral smoking-cessation drug, in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(3):247-61. doi: 10.2165/00019053-200927030-00007.
11. Bolin K, Mörk AC, Willers S, Lindgren B. Varenicline as compared to bupropion in smoking-cessation therapy--cost-utility results for Sweden 2003. *Respir Med.* 2008 May;102(5):699-710. doi: 10.1016/j.rmed.2007.12.018. Epub 2008 Mar 4.
12. Athanasakis K, Igoumenidis M, Karampli E, Vitsou E, Sykara G, Kyriopoulos J. Cost-effectiveness of varenicline versus bupropion, nicotine-replacement therapy, and unaided cessation in Greece. *Clin Ther.* 2012 Aug;34(8):1803-14. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.07.002.
13. Linden K, Jormanainen V, Linna M, Sintonen H, Wilson K, Kotomäki T. Cost effectiveness of varenicline versus bupropion and unaided cessation for smoking cessation in a cohort of Finnish adult smokers. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar;26(3):549-60. doi: 10.1185/03007990903542666.
14. Keiding H. Cost-effectiveness of varenicline for smoking cessation. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Jun;9(3):215-21. doi: 10.1586/erp.09.19.
15. Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, de Nigris E, Marbaix S, Mork AC, Aubin HJ. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation--results from four European countries. *Eur J Public Health.* 2009 Dec;19(6):650-4. doi: 10.1093/eurpub/ckp075.
16. Lutz MA, Lovato P, Cuesta G. Cost analysis of varenicline versus bupropion, nicotine replacement therapy, and unaided cessation in Nicaragua. *Hosp Pract (1995).* 2012 Feb;40(1):35-43. doi: 10.3810/hp.2012.02.946.
17. Hoogendoorn M, Welsing P, Rutten-van Mölken MP. Cost-effectiveness of varenicline compared with bupropion, NRT, and nortriptyline for smoking cessation in the Netherlands. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):51-61. doi: 10.1185/030079908x242917.
18. Trapero-Bertran M, Leidl R, Muñoz C, Kulchaitanaroaj P, Coyle K, Präger M, Józwiak-Hagymásy J, Cheung KL, Hilgsmann M, Pokhrel S; EQUIPT Study Group. Estimates of costs for modelling return on investment from smoking cessation interventions. *Addiction.* 2018 Jun;113 Suppl 1(Suppl Suppl 1):32-41. doi: 10.1111/add.14091.

19. Xenakis JG, Kinter ET, Ishak KJ, Ward AJ, Marton JP, Willke RJ, Davies S, Caro JJ. A discrete-event simulation of smoking-cessation strategies based on varenicline pivotal trial data. *Pharmacoeconomics*. 2011 Jun;29(6):497-510. doi: 10.2165/11589230-000000000-00000.
20. Howard P, Knight C, Boler A, Baker C. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO Simulation model: application to a population of US adult smokers. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(6):497-511. doi: 10.2165/00019053-200826060-00004.
21. Lutz MA, Lovato P, Cuesta G. Cost-effectiveness analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies in Central America and the Caribbean using the BENESCO model. *Hosp Pract (1995)*. 2012 Feb;40(1):24-34. doi: 10.3810/hp.2012.02.945.
22. Bae JY, Kim CH, Lee EK. Evaluation of cost-utility of varenicline compared with existing smoking cessation therapies in South Korea. *Value Health*. 2009 Nov-Dec;12 Suppl 3:S70-3. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00631.x.
23. Bolin K, Mörk AC, Wilson K. Smoking-cessation therapy using varenicline: the cost-utility of an additional 12-week course of varenicline for the maintenance of smoking abstinence. *J Eval Clin Pract*. 2009 Jun;15(3):478-85. doi: 10.1111/j.1365-2753.2008.01045.x.
24. Knight C, Marbaix S, Annemans L, Prignot J, Bowrin K. The cost-effectiveness of an extended course (12+12 weeks) of varenicline plus brief counselling compared with other reimbursed smoking cessation interventions in Belgium, from a public payer perspective. *Acta Clin Belg*. 2012 Nov-Dec;67(6):416-22. doi: 10.2143/ACB.67.6.2062706.
25. von Wartburg M, Raymond V, Paradis PE. The long-term cost-effectiveness of varenicline (12-week standard course and 12 + 12-week extended course) vs. other smoking cessation strategies in Canada. *Int J Clin Pract*. 2014 May;68(5):639-46. doi: 10.1111/ijcp.12363. Epub 2014 Jan 29.
26. Knight C, Howard P, Baker CL, Marton JP. The cost-effectiveness of an extended course (12+12 weeks) of varenicline compared with other available smoking cessation strategies in the United States: an extension and update to the BENESCO model. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):209-14. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00672.x. Epub 2009 Nov 13.
27. Gilbert AR, Pinget C, Bovet P, Cornuz J, Shamlaye C, Paccaud F. The cost effectiveness of pharmacological smoking cessation therapies in developing countries: a case study in the Seychelles. *Tob Control*. 2004 Jun;13(2):190-5. doi: 10.1136/tc.2003.004630.
28. Vemer P, Rutten-van Mölken MP. Crossing borders: factors affecting differences in cost-effectiveness of smoking cessation interventions between European countries. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):230-41. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00612.x. Epub 2009 Sep 25.
29. Annemans L, Nackaerts K, Bartsch P, Prignot J, Marbaix S. Cost effectiveness of varenicline in Belgium, compared with bupropion, nicotine replacement therapy, brief counselling and unaided smoking cessation: a BENESCO Markov cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig*. 2009;29(10):655-65. doi: 10.2165/11317730-000000000-00000.
30. Halpern MT, Dirani R, Schmier JK. The cost effectiveness of varenicline for smoking cessation. *Manag Care Interface*. 2007 Oct;20(10):18-25.
31. Park DJ, Kim YH, Kim EJ. Cost-Utility Analysis of Varenicline Versus Existing Smoking Cessation Strategies in Korea. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A726. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.053. Epub 2014 Oct 26.
32. Bolin K, Lindgren B, Willers S. The cost utility of bupropion in smoking cessation health programs: simulation model results for Sweden. *Chest*. 2006 Mar;129(3):651-60. doi: 10.1378/chest.129.3.651.
33. Javitz HS, Swan GE, Zbikowski SM, Curry SJ, McAfee TA, Decker DL, Patterson R, Jack LM. Cost-effectiveness of different combinations of bupropion SR dose and behavioral treatment for smoking cessation: a societal perspective. *Am J Manag Care*. 2004 Mar;10(3):217-26
34. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion, nicotine patch, or both for smoking cessation. *Prev Med*. 2000 Mar;30(3):209-16. doi: 10.1006/pmed.1999.0627
35. Halpern MT, Khan ZM, Young TL, Battista C. Economic model of sustained-release bupropion hydrochloride in health plan and work site smoking-cessation programs. *Am J Health Syst Pharm*. 2000 Aug 1;57(15):1421-9. doi: 10.1093/ajhp/57.15.1421.
36. Javitz HS, Swan GE, Zbikowski SM, Curry SJ, McAfee TA, Decker D, Patterson R, Jack LM. Return on investment of different combinations of bupropion SR dose and behavioral treatment for smoking cessation in a health care setting: an employer's perspective. *Value Health*. 2004 Sep-Oct;7(5):535-43. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.75005.x
37. Bertram MY, Lim SS, Wallace AL, Vos T. Costs and benefits of smoking cessation aids: making a case for public reimbursement of nicotine replacement therapy in Australia. *Tob Control*. 2007 Aug;16(4):255-60. doi: 10.1136/tc.2006.017657.
38. Cornuz J, Pinget C, Gilbert A, Paccaud F. Cost-effectiveness analysis of the first-line therapies for nicotine dependence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Jul;59(3):201-6. doi: 10.1007/s00228-003-0610-6. Epub 2003 May 21
39. Cornuz J, Gilbert A, Pinget C, McDonald P, Slama K, Salto E, Paccaud F. Cost-effectiveness of pharmacotherapies for nicotine dependence in primary care settings: a multinational comparison. *Tob Control*. 2006 Jun;15(3):152-9. doi: 10.1136/tc.2005.011551.
40. Gilbert AR, Pinget C, Bovet P, Cornuz J, Shamlaye C, Paccaud F. The cost effectiveness of pharmacological smoking cessation therapies in developing countries: a case study in the Seychelles. *Tob Control*. 2004 Jun;13(2):190-5. doi: 10.1136/tc.2003.004630.

41. Hall SM, Lightwood JM, Humfleet GL, Bostrom A, Reus VI, Muñoz R. Cost-effectiveness of bupropion, nortriptyline, and psychological intervention in smoking cessation. *J Behav Health Serv Res.* 2005 Oct-Dec;32(4):381-92. doi: 10.1007/BF02384199.
42. Fumo di sigaretta. In: Farmaci per la tossicodipendenza. *Guida all'uso dei farmaci 2* 2003; 195-196.
43. Champix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
44. Britton J and Jarvis MJ. Bupropion: a new treatment for smokers. *BMJ* 2000; 321:65-6.
45. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333(18): 1196-203.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sul trattamento farmacologico in monoterapia.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni relative al quesito “*Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di interventi farmacologici (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) rispetto a placebo, confrontati tra di loro o rispetto ad altri trattamenti non farmacologici (quali counselling, agopuntura e ipnosi)?*” ha avuto la durata di 4 settimane, dal 4 al 31 agosto 2021.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Dei 21 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 2 stakeholder, appartenenti a Società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie o a Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche), hanno risposto ai questionari predisposti per le ognuna delle raccomandazioni, di cui si riporta per ognuna anche il grafico che illustra il grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario.

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT) rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 1. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,5

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale e che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare il Bupropione rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione forte, basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 2. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la Nortriptilina rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 3. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	3,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	3

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la vareniclina rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 4. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4,5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,5

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la citisina rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 5. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4,5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,5

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la citisina o la Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 6. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	3
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	3
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	3
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	3

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la vareniclina rispetto alla Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove].

Tabella 7. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4

La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,5
---	------------

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il bupropione o la Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 8. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	3,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di non utilizzare il bupropione rispetto alla vareniclina. [Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 9. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4,5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,5

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il bupropione rispetto alla nortriptilina. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 10. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	3,5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

Nei consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT) rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 11. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	3,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	3
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	3
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	3

Nota: non è stata formulata una raccomandazione per il confronto **Bupropione vs nessun trattamento (utilizzatori di tabacco non da fumo)** per mancanza di dati e una qualità molto bassa delle prove.

Nei consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la vareniclina rispetto a nessun trattamento. [Raccomandazione forte, basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 12. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4,5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,5
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4,5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,5

*Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 4 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Per quanto riguarda le seguenti **indicazioni di buona pratica clinica**, sono andate in consultazione pubblica **dal 12 al 31 gennaio 2022**:

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, è ragionevole utilizzare la terapia sostitutiva con nicotina (NRT) nelle sue diverse formulazioni e/o combinazioni (lento rilascio e rapido rilascio), come anche la vareniclina; in alternativa possono essere utilizzati anche la citisina o il bupropione, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 5 stakeholder, appartenenti a Enti privati (Fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) e a Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche), hanno risposto con specifici commenti consultabili al link di seguito indicato.

Preso atto dei commenti degli stakeholder, e forniti i necessari chiarimenti, il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni e le indicazioni di buona pratica clinica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

MONOTERAPIA VS FARMACOTERAPIA COMBINATA

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico in monoterapia (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) rispetto a una farmacoterapia combinata?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Interventi: trattamento farmacologico (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) in monoterapia

Confronto: Trattamento farmacologico in politerapia (NRT bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina)

Esiti: Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone con qualsiasi evento avverso, Numero di persone con eventi avversi gravi, Numero di persone astinenti da tabacco riscaldato (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone astinenti da sigarette elettroniche (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone che abbandonano il trattamento

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.

Strategie di ricerca

Banca dati: The Cochrane Library issue 9, 2020

- #1 MeSH descriptor: [Tobacco Use] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Products] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Tobacco Smoke Pollution] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Tobacco] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Devices] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Smoke] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Nicotine] explode all trees
- #11 (smoking* or smoker* or antimok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs):ti,ab
- #12 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping):ti,ab
- #13 (bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*):ti,ab
- #14 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist*):ti,ab
- #15 {or #1-#14} in Cochrane Reviews

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 18, 2020>

- 1 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 2 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 3 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 4 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
- 5 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
- 6 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 7 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 8 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
- 9 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 10 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
- 11 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (19701)

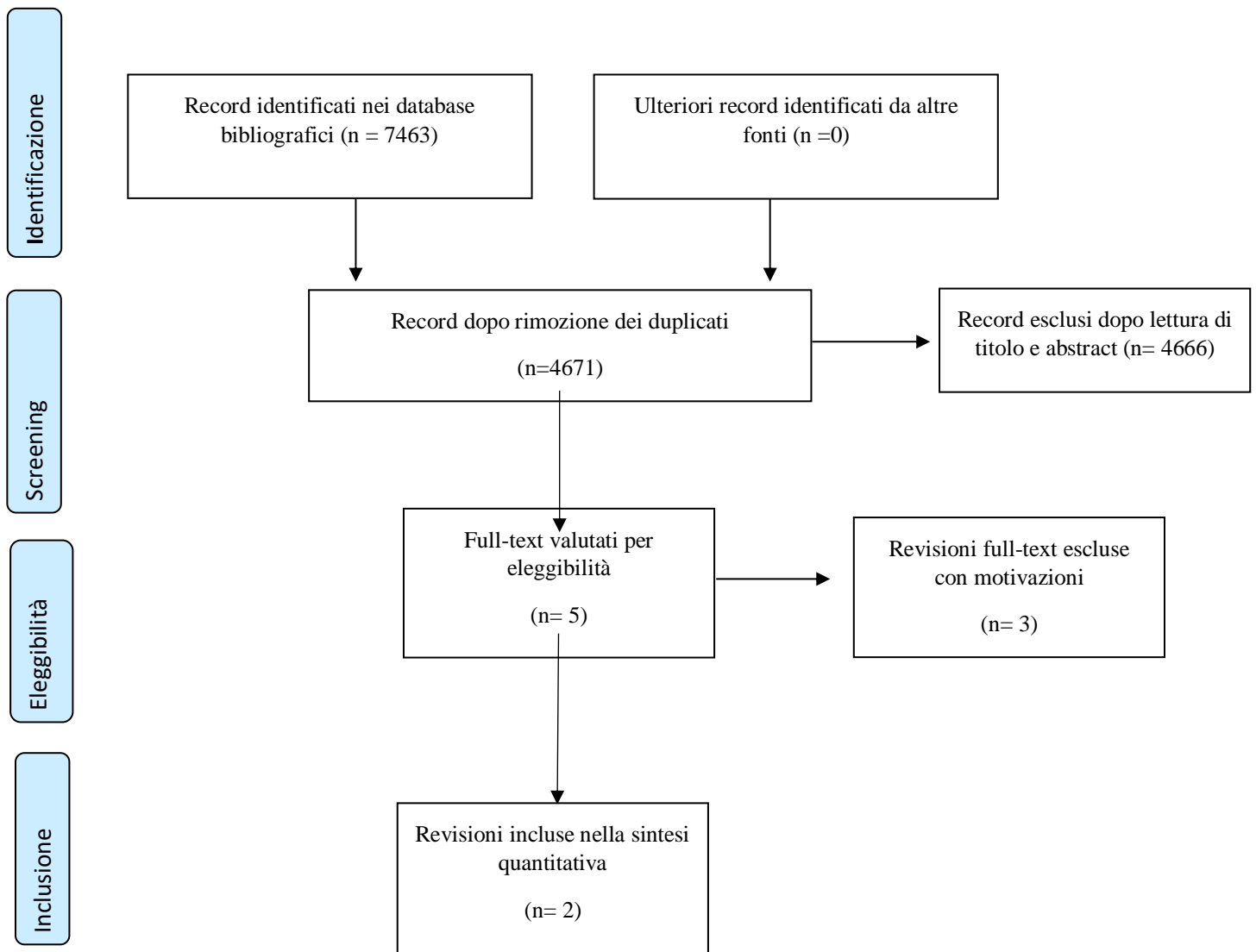
- 12 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
- 13 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
- 14 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
- 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab.
- 17 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
- 18 (electronic adj3 cig*).ti,ab.
- 19 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping).ti,ab.
- 20 (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*)).ti,ab.
- 21 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist* or nrt).ti,ab.
- 22 "Tobacco Use Disorder"/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 23 exp Smoking/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 24 smoking cessation/
- 25 nicotine replacement therapy.mp. or "Tobacco Use Cessation Devices"/
- 26 nicotine patch/
- 27 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 15 and 27

Banca data: Embase <1974 to 2020 September 18>

1. "systematic review"/ or meta analysis/
2. "meta analysis (topic)"/
3. "systematic review (topic)"/
4. biomedical technology assessment/
5. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
6. (quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
7. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
8. (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
9. (handsearch* or hand search*).ti,ab.
10. (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
11. (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
12. (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
13. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
14. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
15. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
16. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
17. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
18. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
19. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20. exp smoking/dt, th
21. smoking cessation program/
22. nicotine replacement therapy/
23. nicotine gum/
24. nicotine lozenge/
25. nicotine patch/ (2133)
26. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*)).ti,ab. (50363)
27. (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
28. (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*)).ti,ab.
29. *tobacco dependence/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
30. *smoking cessation/
31. electronic cigarette/ and smoking cessation/
32. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (electronic adj3 cig*)).ti,ab.
33. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping)).ti,ab.

34. 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
 35. 19 and 34

Processo di selezione degli studi



Revisioni Sistematiche escluse e motivo di esclusione

Studio	Motivo di esclusione
Zhong 2020	Stessi studi inclusi in Howes 2020
Vogeler 2016	Stessi studi inclusi in Howes 2020
Underner 2021	Include gli stessi studi di Chang 2015, qualità metodologica bassa
“Revue des Maladies Respiratoires”	

Qualità metodologica delle RS incluse (AMSTAR checklist)

Autore, anno	Item1	Item2	Item3	Item4	Item5	Item6	Item7	Item8	Item9	Item10	Item11	Item12	Item13	Item14	Item15	Item16	Qualità metodologica
Howes 2020	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	alta
Chang 2015	si	no	no	si	si	si	no	si	PY	no	si	no	si	si	si	si	moderata

Sintesi delle caratteristiche delle revisioni incluse

Interventi a confronto: Vareniclina+NRT vs vareniclina+placebo					
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi (N)
Chang 2015	MEDLINE, EMBASE ClinicalTrail.gov, Cochrane Library Data della ricerca: Novembre 2014	Fumatori di tabacco adulti	Astinenza continua a diversi follow up Early abstinence: 1 studio a 4 settimane; 2 studi a 12 settimane; Late outcome: 1 studio da 9 a 24 settimane, uno studio da 2 a 24 settimane. Eventi avversi	Qualsiasi setting	3 RCT (904) (dal 2013- 2014)
Interventi a confronto: Bupropione +vareniclina vs vareniclina					
Howes 2020 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled trials, MEDLINE (via OVID); Embase PsycINFO; ClinicalTrials.gov; and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Data della ricerca: fino a maggio 2019	Fumatori di tabacco qualsiasi età, escluse le donne in gravidanza	Astinenza, eventi avversi	Qualsiasi setting	6 RCT
Bupropione +NRT vs NRT					
Howes 2020 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled trials, MEDLINE; Embase; PsycINFO; ClinicalTrials.gov; World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Data della ricerca: Maggio 2019	Fumatori di tabacco qualsiasi età, escluse le donne in gravidanza	Astinenza, eventi avversi, dropout	Qualsiasi setting	16 RCT

Evidence to Decision Framework (vareniclina+NRT vs NRT)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzata la vareniclina+NRT vs NRT?

PROBLEMA:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	vareniclina +NRT
CONFRONTO:	vareniclina
ESITI:	-Numero di persone astinenti -Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) -Numero di persone con eventi avversi (gravi) -Numero di persone con eventi avversi psichiatrici -Drop out dovuti al trattamento;
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema E' il problema una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili How substantial are the desirable anticipated effects?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate	Esito: Numero di persone astinenti dopo il termine dello studio; Popolazione generale; Followup medio: 24 settimane (astinenza continuativa)	

○ Large ○ Varies ○ Don't know	Fonte: Chang 2015.					
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
		Rischio con vareniclina	Rischio con vareniclina +NRT			
Numero di astinenti;	Popolazione in studio 228 per 1.000		OR 1.62 (1.18 a 2.23)	787 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT A ^a	
		323 per 1.000 (258 a 397)				

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																				
	<p>Esito: Evento avversi; Follow up: qualsiasi</p> <p>Table 2 Adverse events reported in the included studies</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Varenicline + nicotine patch n (%)^a</th> <th>Varenicline + placebo patch n (%)^a</th> <th>OR (95 % CI)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nausea</td> <td>123 (28.4)</td> <td>113 (25.7)</td> <td>1.15 (0.85, 1.56)</td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td>83 (18.7)</td> <td>69 (15.4)</td> <td>1.27 (0.89, 1.80)</td> </tr> <tr> <td>Abnormal dreams</td> <td>51 (13.6)</td> <td>44 (10.7)</td> <td>1.20 (0.78, 1.84)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>30 (7.1)</td> <td>30 (7.8)</td> <td>1.01 (0.60, 1.72)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aPooled event rates and odds ratios calculated by fixed effect model</p> <p>Fonte: Chang 2015 (Chang 2015 non dà il dettaglio degli studi inclusi nella metanalisi)</p>		Varenicline + nicotine patch n (%) ^a	Varenicline + placebo patch n (%) ^a	OR (95 % CI) ^a	Nausea	123 (28.4)	113 (25.7)	1.15 (0.85, 1.56)	Insomnia	83 (18.7)	69 (15.4)	1.27 (0.89, 1.80)	Abnormal dreams	51 (13.6)	44 (10.7)	1.20 (0.78, 1.84)	Headache	30 (7.1)	30 (7.8)	1.01 (0.60, 1.72)	
	Varenicline + nicotine patch n (%) ^a	Varenicline + placebo patch n (%) ^a	OR (95 % CI) ^a																			
Nausea	123 (28.4)	113 (25.7)	1.15 (0.85, 1.56)																			
Insomnia	83 (18.7)	69 (15.4)	1.27 (0.89, 1.80)																			
Abnormal dreams	51 (13.6)	44 (10.7)	1.20 (0.78, 1.84)																			
Headache	30 (7.1)	30 (7.8)	1.01 (0.60, 1.72)																			

Qualità delle prove
 Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
---------	---------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Nel confronto Vareniclina rispetto a Vareniclina+NRT:</p> <p>Gli esiti di efficacia (astinenza) hanno una certezza delle prove <i>moderata</i>.</p> <p><i>Nessun giudizio grade per gli esiti di sicurezza (eventi avversi)</i></p>	
<p>Valori</p> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Vareniclina+ NRT, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi di dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p>	

	<p>-Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885</p> <p>-Dube SR, Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>-Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	--	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Confronto Vareniclina rispetto a Vareniclina+NRT (Chang 2015)</p> <p>EFFETTI DESIDERABILI</p> <p>Popolazione generale; follow up: medio 24 settimane</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con vareniclina</th> <th>Rischio con Vareniclina +NRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di astinenti</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 1.62 (1.18 a 2.23)</td> <td rowspan="2">787 (2 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> </tr> <tr> <td>228 per 1.000</td> <td>323 per 1.000 (258 a 397)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EFFETTI INDESIDERABILI</p> <p>Table 2 Adverse events reported in the included studies</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Varenicline + nicotine patch n (%)^a</th> <th>Varenicline + placebo patch n (%)^a</th> <th>OR (95 % CI)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nausea</td> <td>123 (28.4)</td> <td>113 (25.7)</td> <td>1.15 (0.85, 1.56)</td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td>83 (18.7)</td> <td>69 (15.4)</td> <td>1.27 (0.89, 1.80)</td> </tr> <tr> <td>Abnormal dreams</td> <td>51 (13.6)</td> <td>44 (10.7)</td> <td>1.20 (0.78, 1.84)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>30 (7.1)</td> <td>30 (7.8)</td> <td>1.01 (0.60, 1.72)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aPooled event rates and odds ratios calculated by fixed effect model</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con vareniclina	Rischio con Vareniclina +NRT	Numero di astinenti	Popolazione in studio		OR 1.62 (1.18 a 2.23)	787 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	228 per 1.000	323 per 1.000 (258 a 397)		Varenicline + nicotine patch n (%) ^a	Varenicline + placebo patch n (%) ^a	OR (95 % CI) ^a	Nausea	123 (28.4)	113 (25.7)	1.15 (0.85, 1.56)	Insomnia	83 (18.7)	69 (15.4)	1.27 (0.89, 1.80)	Abnormal dreams	51 (13.6)	44 (10.7)	1.20 (0.78, 1.84)	Headache	30 (7.1)	30 (7.8)	1.01 (0.60, 1.72)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																														
	Rischio con vareniclina	Rischio con Vareniclina +NRT																																				
Numero di astinenti	Popolazione in studio		OR 1.62 (1.18 a 2.23)	787 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a																																	
	228 per 1.000	323 per 1.000 (258 a 397)																																				
	Varenicline + nicotine patch n (%) ^a	Varenicline + placebo patch n (%) ^a	OR (95 % CI) ^a																																			
Nausea	123 (28.4)	113 (25.7)	1.15 (0.85, 1.56)																																			
Insomnia	83 (18.7)	69 (15.4)	1.27 (0.89, 1.80)																																			
Abnormal dreams	51 (13.6)	44 (10.7)	1.20 (0.78, 1.84)																																			
Headache	30 (7.1)	30 (7.8)	1.01 (0.60, 1.72)																																			

Risorse necessarie		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	Si veda report economico	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	Si veda report economico	
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>Si veda report economico</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Vareniclina+ NRT, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato due studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al., 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci</p> <p>Weinberger et al., 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al</p>	

	<p>fumo L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ● Don't know</p>	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Vareniclina+ NRT , non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato quattro studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), Nuova Zelanda e Canada e ha coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci 	

nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle bassi dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica.

· *Reflective motivation*. Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning. L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT.

· *Automatic motivation*. Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza.

· *Opportunità fisica*. Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani.

· *Opportunità sociale*. Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoripportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.

Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.

Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. *International J environmental research and public health* 2020;17

Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Vareniclina+ NRT , non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento. <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	

Sintesi dei giudizi

Giudizi							
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so

	Giudizi						
Effetti indesirabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore dell'intervento	Probabilmente a favore del confronto	Né a favore dell'intervento né del confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	Favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse richieste	Costi alti	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Qualità delle prove delle risorse richieste	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo-efficacias	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Does not favor either the intervention or the comparison	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumenta	Aumenta	Varia	Non so
Acceptabilità	No	Probably no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probably no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the option	Conditional recommendation against the option	Conditional recommendation for either the option or the comparison	Conditional recommendation for the option	Strong recommendation for the option
○	○	●	○	○

Conclusioni

Raccomandazione

Il panel all'unanimità suggerisce di utilizzare il trattamento con vareniclina+NRT come anche vareniclina da sola. Raccomandazione condizionata, basata su una qualità delle prove moderata.

Giustificazione

Considerazione per i sottogruppi

Vareniclina e NRT agiscono entrambe sul recettore nicotinico $\alpha 4\beta 2$ il principale responsabile della dipendenza da tabacco. La vareniclina presenta una affinità recettoriale molto superiore alla nicotina. Nonostante ciò, la NRT conserva la capacità di legarsi anche ad altri recettori nicotinici, quindi è caratterizzata da un profilo farmacologico teoricamente più ampio, che potrebbe risultare utile (in associazione con vareniclina) in persone poco rispondenti a quest'ultimo farmaco o per rinforzarne gli effetti.

In particolari sottogruppi di popolazione (forti fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco) l'utilizzo della farmacoterapia combinata con vareniclina e NRT potrebbe essere indicata. Una recente revisione della letteratura (Underner et al., 2021) ha riportato i risultati di una post-hoc analisi evidenziando che in forti fumatori (>29 sigarette/giorno) il tasso di astinenza risultava maggiore nel gruppo trattato con vareniclina e NRT rispetto alla monoterapia con vareniclina

Considerazione per l'implementazione

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico del trattamento con vareniclina e NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere. La vareniclina è rimborsabile per i soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre la NRT non è rimborsabile dall'SSN.

Nota: Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina e NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati e della tipologia di NRT utilizzata in associazione a vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina in associazione a NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Si suggerisce la necessità di ulteriori studi condotti su specifiche e definite popolazioni (ad esempio, fumatori con differente profilo metabolico nicotinic e/o livello di dipendenza farmacologica da nicotina), confrontando l'efficacia di monoterapia e di farmacoterapia combinata.

Tabelle GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere usata la vareniclina +NRT rispetto alla vareniclina?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	vareniclina +NRT	vareniclina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti (follow up: medio 24 settimane)

2 ¹	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	127/392 (32.4%)	90/395 (22.8%)	OR 1.62 (1.18 a 2.23)	96 più per 1.000 (da 30 più a 169 più)	⊕⊕⊕○ MODE RATA	critico
----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	---	-------------------	---------

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Spiegazioni

a. I²=54% eterogeneità moderata

Bibliografia

1. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:155–61.
2. Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med*. 2014;12:172.

Evidence to Decision Framework (bupropione+vareniclina vs vareniclina)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione+vareniclina vs vareniclina?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione+vareniclina
CONFRONTO:	vareniclina
ESITI PRINCIPALI:	-Numero di persone astinenti - Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) - Numero di persone con eventi avversi (gravi) - Numero di persone con eventi avversi psichiatrici - Drop out dovuti al trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano	Esito: Numero di persone astinenti nella popolazione generale (> 6 mesi di follow up); Valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita.	

○ Non so	<p>Fonte: Howes 2020</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con vareniclina</th> <th>Rischio con bupropione+vareniclina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone astinenti; Popolazione generale</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.21 (0.95 a 1.55)</td> <td rowspan="2">1057 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td>214 per 1.000</td> <td>259 per 1.000 (204 a 332)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con vareniclina	Rischio con bupropione+vareniclina	Numero di persone astinenti; Popolazione generale	Popolazione in studio		RR 1.21 (0.95 a 1.55)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	214 per 1.000	259 per 1.000 (204 a 332)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove										
	Rischio con vareniclina	Rischio con bupropione+vareniclina																
Numero di persone astinenti; Popolazione generale	Popolazione in studio		RR 1.21 (0.95 a 1.55)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a													
	214 per 1.000	259 per 1.000 (204 a 332)																

Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Esito: Eventi avversi /drop out nella popolazione generale (a qualsiasi follow up);</p> <p>Fonte: Howes 2020</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con vareniclina</th> <th>Rischio con bupropione+vareniclina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.09 (1.02 a 1.17)</td> <td rowspan="2">1043 (4 RCT)^{1,2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>686 per 1.000</td> <td>747 per 1.000 (699 a 802)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">*Numero di persone con eventi avversi (gravi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.23 (0.63 a 2.42)</td> <td rowspan="2">1268 (5 RCT)^{1,2,3,4,5}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> <tr> <td>23 per 1.000</td> <td>29 per 1.000 (15 a 57)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Drop out dovuti al trattamento;</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.80 (0.45 a 1.45)</td> <td rowspan="2">1230 (4 RCT)^{2,3,4,5}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> <tr> <td>39 per 1.000</td> <td>31 per 1.000 (17 a 56)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Spiegazioni</i></p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con vareniclina	Rischio con bupropione+vareniclina	Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.02 a 1.17)	1043 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	686 per 1.000	747 per 1.000 (699 a 802)	*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.63 a 2.42)	1268 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a	23 per 1.000	29 per 1.000 (15 a 57)	Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.45 a 1.45)	1230 (4 RCT) ^{2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a	39 per 1.000	31 per 1.000 (17 a 56)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																										
	Rischio con vareniclina	Rischio con bupropione+vareniclina																																
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.02 a 1.17)	1043 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																													
	686 per 1.000	747 per 1.000 (699 a 802)																																
*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.63 a 2.42)	1268 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a																													
	23 per 1.000	29 per 1.000 (15 a 57)																																
Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.45 a 1.45)	1230 (4 RCT) ^{2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a																													
	39 per 1.000	31 per 1.000 (17 a 56)																																

	<p>a. Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso</p> <p>b. Abbassato di un livello per eterogeneità: I²=78.4%</p> <p><i>Bibliografia</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NCT01406223. Mechanistic evaluations of pre-cessation therapies for smoking cessation. <i>clinicaltrials.gov/ct2/show</i>; 2011. 2. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. <i>JAMA</i>; 2014. 3. Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, Robinson JD, Engelmann JM, Versace F, et al. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. <i>Addiction</i>; 2018. 4. Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment benefits highly dependent smokers in an adaptive smoking cessation paradigm. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2017. 5. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. <i>American Journal of Psychiatry</i>; 2014. <p>Due studi riportano che la combinazione bupropione e varenicline può aumentare i sintomi di ansia (RR 1.55, 95% CI 1.01 to 2.38; I² = 0%; 2 studi, 499 participants) e insonnia (RR 1.45, 95% CI 1.14 to 1.84; I² = 0%; 2 studi, 499 partecipanti) rispetto alla varenicline.</p>	
--	--	--

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto <i>Varenicline rispetto al Bupropione+Varenicline</i> nella popolazione generale:</p> <p>Gli esiti di efficacia (astinenza) hanno una qualità delle prove moderata</p> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) hanno una qualità delle prove da bassa (EA gravi) a molto bassa (EA qualsiasi);</p> <p>Per l'esito drop out dovuti al trattamento la qualità delle prove è bassa</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza <input type="radio"/> Variabilità <input checked="" type="radio"/> Possibile importante incertezza <input type="radio"/> Variabilità 	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto monoterapia vs politerapia, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che</p>	

<p>○ Probabile nessuna incertezza variabilità importante</p> <p>○ Nessuna incertezza variabilità importante</p>	<p>identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>○ La maggior efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube et al., 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch et al., 2004). In una survey condotta in Francia (Etter et al., 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress.</p> <p>Tra i componenti del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>Dube SR , Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																																
<p>○ È in favore del confronto</p> <p>○ Probabilmente è in favore del confronto</p> <p>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</p> <p>● Probabilmente è in favore dell'intervento</p> <p>○ È in favore dell'intervento</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Confronto: Vareniclina rispetto al Bupropione+Vareniclina (Howes 2020)</p> <p>EFFETTI DESIDERABILI; Popolazione generale; Follow up: medio 6 mesi</p> <table border="1" data-bbox="379 459 1134 898"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischi o con vareniclina</th> <th>Rischio con BUPROPIONE+vareniclina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone astinenti;</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.21 (0.95 a 1.55)</td> <td rowspan="2">1057 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td>214 per 1.000</td> <td>259 per 1.000 (204 a 332)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EFFETTI INDESIDERABILI; Popolazione generale; Follow up: qualsiasi</p> <table border="1" data-bbox="379 1016 1134 1865"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Vareniclina</th> <th>Rischio con Bupropione+Vareniclina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.09 (1.02 a 1.17)</td> <td rowspan="2">1043 (4 RCT)^{1,2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>686 per 1.000</td> <td>747 per 1.000 (699 a 802)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">*Numero di persone con eventi avversi (gravi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.23 (0.63 a 2.42)</td> <td rowspan="2">1268 (5 RCT)^{1,2,3,4,5}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> <tr> <td>23 per 1.000</td> <td>29 per 1.000 (15 a 57)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Drop out dovuti al trattamento;</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.80 (0.45 a 1.45)</td> <td rowspan="2">1230 (4 RCT)^{2,3,4,5}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^a</td> </tr> <tr> <td>39 per 1.000</td> <td>31 per 1.000 (17 a 56)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NCT01406223, . Mechanistic evaluations of pre-cessation therapies for smoking cessation. clinicaltrials.gov/ct2/show/; 2011.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischi o con vareniclina	Rischio con BUPROPIONE+vareniclina	Numero di persone astinenti;	Popolazione in studio		RR 1.21 (0.95 a 1.55)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	214 per 1.000	259 per 1.000 (204 a 332)	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con Vareniclina	Rischio con Bupropione+Vareniclina	Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.02 a 1.17)	1043 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	686 per 1.000	747 per 1.000 (699 a 802)	*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.63 a 2.42)	1268 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a	23 per 1.000	29 per 1.000 (15 a 57)	Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.45 a 1.45)	1230 (4 RCT) ^{2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a	39 per 1.000	31 per 1.000 (17 a 56)	<p>mancano elementi di giudizio relativi alle sottogruppi specifici di popolazione che avrebbero un'indicazione all'associazione con Bupropione (pazienti con deflessione del tono dell'umore).</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																																										
	Rischi o con vareniclina	Rischio con BUPROPIONE+vareniclina																																																
Numero di persone astinenti;	Popolazione in studio		RR 1.21 (0.95 a 1.55)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																													
	214 per 1.000	259 per 1.000 (204 a 332)																																																
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove																																													
	Rischio con Vareniclina	Rischio con Bupropione+Vareniclina																																																
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.09 (1.02 a 1.17)	1043 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																																													
	686 per 1.000	747 per 1.000 (699 a 802)																																																
*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.23 (0.63 a 2.42)	1268 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a																																													
	23 per 1.000	29 per 1.000 (15 a 57)																																																
Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.45 a 1.45)	1230 (4 RCT) ^{2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^a																																													
	39 per 1.000	31 per 1.000 (17 a 56)																																																

	<p>Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al.. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. JAMA ; 2014.</p> <p>Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, Robinson JD, Engelmann JM, Versace F, et al.. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use.. Addiction; 2018.</p> <p>Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment benefits highly dependent smokers in an adaptive smoking cessation paradigm. Nicotine & Tobacco Research; 2017.</p> <p>Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. American Journal of Psychiatry ; 2014.</p> <p>Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso</p> <p>Abbassato di un livello per eterogeneità: I²=78.4%</p> <p>Due studi riportano che la combinazione bupropione e vareniclina può aumentare i sintomi di ansia (RR 1.55, 95% CI 1.01 to 2.38; I² = 0%; 2 studi, 499 participants) e insonnia (RR 1.45, 95% CI 1.14 to 1.84; I² = 0%; 2 studi, 499 partecipanti) rispetto alla vareniclina.</p>	
--	--	--

Risorse necessarie
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda il Report di valutazione economica</p>	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda il Report di valutazione economica	
--	--	--

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	Si veda il Report di valutazione economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia 	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Bupropione+Vareniclina, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato due studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al., 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle</p>	<p>Gli studi RCT che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza delle terapie farmacologiche, inclusi nelle revisioni selezionate, non hanno riportato dettagli sulle caratteristiche demografiche dei partecipanti, livello socioeconomico e livello di educazione e, in molti studi, le informazioni sul</p>

<p>○ Non so</p>	<p>femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs Bupropione.</p> <p>Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al., 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo sulla cessazione.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p>	<p>genere non sono disponibili. Non è chiaro se i risultati di questi studi possono essere applicati alla popolazione generale.</p>
-----------------	--	---

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No</p> <p>○ Probabilmente no</p> <p>● Probabilmente sì</p> <p>○ Sì</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Bupropione+Vareniclina, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato cinque studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità misurata come drop out</p> <p>Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul bupropione, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nelle SoF di seguito riportate.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con vareniclina	Rischio con BUPROPIONE+ vareniclina	1.000			
Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale	Popolazione in studio			RR 0.80 (0.45 a 1.45)	1230 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^a
	39 per 1.000	31 per 1.000 (17 a 56)	1.000			

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy et al., 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotini con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al., 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value < 0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, p -value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).

Bibliografia

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.

Howes_S, Hartmann-Boyce_J, Livingstone-Banks_J, Hong_B, Lindson_N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.

Merscha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and

	<p>Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. International J environmental research and public health 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. Arch Public Health 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p> <p>McCarthy DE, Versella MV. Quitting Failure and Success With and Without Using Medication: Latent Classes of Abstinence and Adherence to Nicotine Monotherapy, Combination Therapy, and Varenicline; Nicotine & Tobacco Research, 2019, Vol. 21, No. 11.</p>	
<p>Fattibilità</p> <p>L'intervento è fattibile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No no</p> <p>○ Probabilmente no</p> <p>● Probabilmente sì</p> <p>○ Sì</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto Vareniclina vs Bupropione+Vareniclina, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al.,2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario · Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento. <p>Bibliografia</p>	

	van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151	
--	--	--

Sintesi dei giudizi

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Né a favore dell'intervento né del confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse richieste	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Qualità delle prove delle risorse richieste	Molto bassa	Bassa	Moderata	alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Né a favore dell'intervento né del confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	Favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessuno impatto	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione

Il panel all'unanimità suggerisce l'uso della vareniclina rispetto al trattamento con vareniclina + bupropione. Forza della raccomandazione condizionata, basata su una qualità delle prove bassa.

Giustificazione

Considerazioni per sottogruppi

In particolari sottogruppi di popolazioni (elevata dipendenza fisica da tabacco e habitus ansioso-depresso), l'utilizzo della farmacoterapia combinata con bupropione e vareniclina potrebbe essere indicato. Una recente revisione sistematica (Underner et al., 2021) ha riportato i risultati di una post-hoc analisi evidenziando che in forti fumatori (≥ 20 sigarette/giorno) il tasso di astinenza risultava maggiore nel gruppo trattato con bupropione e vareniclina rispetto alla monoterapia con vareniclina a 12, 26 e 52 settimane.

Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso. Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico del trattamento con bupropione e vareniclina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere. La vareniclina è rimborsabile per i soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

Nota: Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione e vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione in associazione a vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione in associazione a vareniclina dovrebbero

essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Si suggerisce di condurre ulteriori studi su specifiche e definite popolazioni (ad esempio fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco, fumatori con ripetuti tentativi falliti di cessazione del fumo assistita farmacologicamente, fumatori con differente profilo metabolico nicotinico e/o livello di dipendenza farmacologica da nicotina), confrontando monoterapia con farmacoterapia combinata

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione+ vareniclina rispetto a vareniclina?

Autori: Saule R. Minozzi S

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° di evidenze	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione +vareniclina	vareniclina	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Numero di persone astinenti; Popolazione generale (follow up: medio 6 mesi; valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

3 1,2, 3	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	136/525 (25.9%)	114/532 (21.4%)	RR 1.21 (0.95 a 1.55)	45 più per 1.000 (da 11 meno a 118 più)	⊕⊕⊕ ○ MODERATA	
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	----------------------	--

Numero di persone con eventi avversi non gravi; Follow-up a qualsiasi durata; Popolazione generale

4 1,2, 4,5	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	384/515 (74.6%)	362/528 (68.6%)	RR 1.09 (1.02 a 1.17)	62 più per 1.000 (da 14 più a 117 più)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	
------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	-------------------------	--

***Numero di persone con eventi avversi (gravi); Follow-up: qualsiasi durata riportata; Popolazione generale**

5 1,2, 3,4, 5	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	18/629 (2.9%)	15/639 (2.3%)	RR 1.23 (0.63 a 2.42)	5 più per 1.000 (da 9 meno a 33 più)	⊕⊕○ ○ BASSA	
------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--------------------------------------	-------------------	--

Numero di persone con eventi avversi psichiatrici; Follow-up: qualsiasi durata; Popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	bupropione +vareniclina	vareniclina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 1,2	studi randomizzati	serio ^d	serio ^e	non importante	non importante	nessuno	145/412 (35.2%)	128/423 (30.3%)	RR 1.15 (1.03 a 1.30)	45 più per 1.000 (da 9 più a 91 più)	⊕⊕○ ○ BASSA	

Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale

4 1,2,3,5	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^e	nessuno	19/609 (3.1%)	24/621 (3.9%)	RR 0.80 (0.45 a 1.45)	8 meno per 1.000 (da 21 meno a 17 più)	⊕⊕○ ○ BASSA	
--------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	-------------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per imprecisione: intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; basso numero di eventi: <300.
- Abbassato di un livello per eterogeneità: I²=78.4%
- Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso
- Abbassato di 1 livello per rischio di bias serio: 6 trial a rischio non chiaro per "random sequence generation"; 11 trial a rischio non chiaro per "allocation concealment" e per "performance e detection bias" e 2 trial a rischio non chiaro per "attrition bias".
- Abbassato di un livello per I²=74%

Bibliografia

- Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, Robinson JD, Engelmann JM, Versace F, et al.. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use.. *Addiction*; 2018.
- Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al.. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* ; 2014.
- Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *American Journal of Psychiatry* ; 2014.
- NCT01406223, . Mechanistic evaluations of pre-cessation therapies for smoking cessation. clinicaltrials.gov/ct2/show/; 2011.
- Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment benefits highly dependent smokers in an adaptive smoking cessation paradigm. *Nicotine & Tobacco Research*; 2017.

Evidence to Decision Framework (bupropione+NRT vs NRT)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il Bupropione+NRT vs NRT?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria
INTERVENTO:	bupropione+NRT
CONFRONTO:	NRT
ESITI PRINCIPALI:	-Numero di persone astinenti -Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi) -Numero di persone con eventi avversi (gravi) -Numero di persone con eventi avversi psichiatrici - Drop out dovuti al trattamento
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione.

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia	Esito: Numero di persone astinenti; popolazione generale (follow up > 6 mesi) Valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita. Fonte: HOWES 2020	

○ Non so	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT				
Numero di persone astinenti ;	Popolazione in studio		RR 1.19 (0.94 a 1.51)	3487 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ BASSA ^{a,b}	
	180 per 1.000	214 per 1.000				

Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																													
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non so	<p>Esito: Eventi avversi /drop out (a qualsiasi follow up) Fonte: HOWES 2020</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th colspan="2">Rischio con BUPROPIONE+NRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.21 (1.02 a 1.43)</td> <td>313 (2 RCT)^{1,2}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td></td> <td>557 per 1.000</td> <td>674 per 1.000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>*Numero di persone con eventi avversi (gravi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.52 (0.26 a 8.89)</td> <td>607 (3 RCT)^{2,3,4}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{b,c}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>7 per 1.000</td> <td>10 per 1.000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Drop out dovuti al trattamento;</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.67 (0.95 a 2.80)</td> <td>538 (2 RCT)^{3,4}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^b</td> </tr> <tr> <td></td> <td>67 per 1.000</td> <td>112 per 1.000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT		Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.21 (1.02 a 1.43)	313 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		557 per 1.000	674 per 1.000				*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.52 (0.26 a 8.89)	607 (3 RCT) ^{2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}		7 per 1.000	10 per 1.000				Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 1.67 (0.95 a 2.80)	538 (2 RCT) ^{3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^b		67 per 1.000	112 per 1.000				
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																																							
Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT																																														
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.21 (1.02 a 1.43)	313 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																										
	557 per 1.000	674 per 1.000																																													
*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.52 (0.26 a 8.89)	607 (3 RCT) ^{2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}																																										
	7 per 1.000	10 per 1.000																																													
Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 1.67 (0.95 a 2.80)	538 (2 RCT) ^{3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^b																																										
	67 per 1.000	112 per 1.000																																													

	<p>Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. . Archives of Internal Medicine ; 2004.</p> <p>Rose JE, Behm FM.. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. . American Journal of Psychiatry; 2013.</p> <p>Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, Freudenreich O, Henderson DC, Schoenfeld DA, Rigotti NA, Goff DC. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2007 Aug;27(4):380-6. doi: 10.1097/01.jcp.0b013e3180ca86fa.</p> <p>DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. New England Journal of Medicine; 1999.</p> <p>Abbassato di un livello per eterogeneità: I2=78.4%</p> <p>Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso</p> <p>Abbassato di un livello per rischio di bias serio: due trial a rischio non chiaro per il metodo di randomizzazione e per la condizione di cecità dei partecipanti e dei ricercatori; uno studio ad alto rischio di bias per dati incompleti</p> <p>Altri esiti</p> <p>Le prove disponibili per alcuni esiti avversi, come tentativo di suicidio, decesso per suicidio, mortalità per tutte le cause, sono molto scarse.</p> <p>Alcuni studi riportano che la combinazione di bupropione+NRT aumenta il rischio di insonnia (RR 1.55, 95% CI 1.24 to 1.93; I2 = 0%; 2 studi, 556 partecipanti) e di sintomi di ansia (RR 1.58, 95% CI 0.97 to 2.56; I2 = 47%; 3 studi, 1218 partecipanti) ma, per quest'ultimo esito, le prove sono incerte.</p>	
<p>Qualità delle prove</p> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● bassa ○ Moderata ○ alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Nel confronto NRT rispetto a bupropione + NRT:</p> <p>Gli esiti di efficacia (astinenza) hanno una qualità delle prove <i>bassa</i>;</p> <p>Gli esiti di sicurezza (eventi avversi) hanno una qualità delle prove: <i>da molto bassa (EA gravi) a moderata (EA qualsiasi)</i>;</p> <p>L'esito drop out dovuto al trattamento ha una qualità delle prove <i>bassa</i></p>	
<p>Valori</p> <p>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<p>○ Important e incertezza o variabilità</p> <p>● Possibile importante incertezza o variabilità</p> <p>○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</p> <p>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto NRT vs Bupropione+NRT, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato tre studi che identificano i valori che le persone in trattamento attribuiscono ai diversi esiti.</p> <p>La maggiore efficacia di un trattamento è l'esito più rilevante per le persone che decidono di iniziare un trattamento per la cessazione dal fumo. Secondo i dati riportati in due studi condotti negli Stati Uniti la maggioranza delle persone intervistate sarebbero disponibili a pagare per trattamenti più efficaci, facili nell'utilizzo (Dube 2016) e con minor rischio di incrementare il peso corporeo (Busch 2004). In una survey condotta in Francia (Etter 2013) più dell'80% dei fumatori (81.2% in trattamento con NRT con cerotto e 89.7% con Vareniclina) ha dichiarato che la ragione per accettare un trattamento è la certezza di interrompere l'abitudine al fumo o evitare ricadute. Il 9.5% delle persone intervistate trattate con NRT e il 76.0% trattate con Vareniclina ha valutato molto importante il controllo dei sintomi dovuti all'astinenza. Il craving è stato ritenuto ugualmente importante nei due gruppi (69.4% per i pz trattati con NRT e 71.1% con la Vareniclina) seguito dal controllo dei sintomi di ansia e stress. Le persone in trattamento con NRT hanno infine dichiarato timore di incorrere in eventi avversi e di dipendenza dalla terapia.</p> <p>Tra i componenti del panel della LG FUMO è stato chiesto di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti definiti nel PICO. A ciascun esito è stato assegnato un punteggio da 1 a 9, dove 9-7 sono esiti valutati critici, da 6-3 esiti considerati importanti e 2-1 sono irrilevanti.</p> <p>Sono stati considerati critici i seguenti esiti:</p> <p>Tasso di astinenza dal fumo di tabacco a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di aderenza al farmaco a 1 mese dall'inizio trattamento</p> <p>Tasso di incidenza di effetti avversi (qualsiasi effetto avverso, effetti avversi gravi)</p> <p>Tasso di astinenza da tabacco riscaldato a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Tasso di astinenza da sigarette elettroniche a 1 mese dal quit day, a fine trattamento e a 6 mesi dal quit day</p> <p>Ritenzione in trattamento o Numero di pazienti che abbandonano il trattamento (dropout)</p> <p>Bibliografia</p> <p>Busch SH, Falba TA, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley SS, Sindelar JL. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. <i>Nicotine Tob Res</i> 2004 Aug;6(4):631-9. doi: 10.1080/14622200410001727885.</p> <p>Dube SR , Pesko MF, Xu X. A Cross-sectional Examination of What Smokers Perceive to be Important and Their Willingness to Pay for Tobacco Cessation Medications. <i>J Public Health Manag Pract</i> 2016;22(1):48-56. doi: 10.1097/PHH.0000000000000338.</p> <p>Etter JF, Schneider NG. An internet survey of use, opinions and preferences for smoking cessation medications: nicotine, varenicline, and bupropion. <i>Nicotine Tob Res</i> 2013;15(1): 59-68</p>	
--	--	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																																				
<p>○ È in favore del confronto</p> <p>○ Probabilmente è in favore del confronto</p> <p>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</p> <p>● Probabilmente è in favore dell'intervento</p> <p>○ È in favore dell'intervento</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Confronto: NRT rispetto a Bupropione + NRT (Howes 2020)</p> <p>EFFETTI DESIDERABILI Popolazione generale; Follow up: medio 6 mesi</p> <table border="1" data-bbox="360 427 1155 896"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th>Rischio con BUPROPIONE+NRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Numero di persone astinenti;</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.19 (0.94 a 1.51)</td> <td rowspan="2">3487 (12 RCT)^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>180 per 1.000</td> <td>214 per 1.000 (169 a 272)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EFFETTI INDESIDERABILI Popolazione generale; Follow up: qualsiasi</p> <table border="1" data-bbox="360 1010 1155 1935"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th>Rischio con BUPROPIONE+NRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.21 (1.02 a 1.43)</td> <td rowspan="2">313 (2 RCT)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td></td> <td>557 per 1.000</td> <td>674 per 1.000 (568 a 796)</td> </tr> <tr> <td>*Numero di persone con eventi avversi (gravi);</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.52 (0.26 a 8.89)</td> <td rowspan="2">607 (3 RCT)^{2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{b,c}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>7 per 1.000</td> <td>10 per 1.000 (2 a 58)</td> </tr> <tr> <td>Drop out dovuti al trattamento;</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.67 (0.95 a 2.80)</td> <td rowspan="2">538 (2 RCT)^{3,4}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^b</td> </tr> <tr> <td></td> <td>67 per 1.000</td> <td>112 per 1.000 (64 a 187)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. . Archives of Internal Medicine ; 2004.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT	Numero di persone astinenti;	Popolazione in studio		RR 1.19 (0.94 a 1.51)	3487 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}		180 per 1.000	214 per 1.000 (169 a 272)	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT	Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.21 (1.02 a 1.43)	313 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		557 per 1.000	674 per 1.000 (568 a 796)	*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.52 (0.26 a 8.89)	607 (3 RCT) ^{2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}		7 per 1.000	10 per 1.000 (2 a 58)	Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 1.67 (0.95 a 2.80)	538 (2 RCT) ^{3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^b		67 per 1.000	112 per 1.000 (64 a 187)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																																														
	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT																																																				
Numero di persone astinenti;	Popolazione in studio		RR 1.19 (0.94 a 1.51)	3487 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}																																																	
	180 per 1.000	214 per 1.000 (169 a 272)																																																				
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove																																																	
	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT																																																				
Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi);	Popolazione in studio		RR 1.21 (1.02 a 1.43)	313 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																																	
	557 per 1.000	674 per 1.000 (568 a 796)																																																				
*Numero di persone con eventi avversi (gravi);	Popolazione in studio		RR 1.52 (0.26 a 8.89)	607 (3 RCT) ^{2,3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{b,c}																																																	
	7 per 1.000	10 per 1.000 (2 a 58)																																																				
Drop out dovuti al trattamento;	Popolazione in studio		RR 1.67 (0.95 a 2.80)	538 (2 RCT) ^{3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^b																																																	
	67 per 1.000	112 per 1.000 (64 a 187)																																																				

	<p>Rose JE, Behm FM.. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. . American Journal of Psychiatry; 2013.</p> <p>Evins AE, Cather C,Culhane MA,Birnbaum A,Horowitz J,Hsieh E,et al.. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion SR added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. . Journal of Clinical Psychopharmacology ; 2007.</p> <p>DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. New England Journal of Medicine; 1999.</p> <p>Abbassato di un livello per eterogeneità: I2=78.4%</p> <p>Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso</p> <p>Abbassato di un livello per rischio di bias serio: due trial a rischio non chiaro per il metodo di randomizzazione e per la condizione di cecità dei partecipanti e dei ricercatori; uno studio ad alto rischio di bias per dati incompleti</p> <p>Altri esiti</p> <p>Le prove disponibili per alcuni esiti avversi, come tentativo di suicidio, decesso per suicidio, mortalità per tutte le cause, sono molto scarse.</p> <p>Alcuni studi riportano che la combinazione di bupropione+NRT aumenta il rischio di insonnia (RR 1.55, 95% CI 1.24 to 1.93; I2 = 0%; 2 studi, 556 partecipanti) e di sintomi di ansia (RR 1.58, 95% CI 0.97 to 2.56; I2 = 47%; 3 studi, 1218 partecipanti) ma, per quest'ultimo esito, le prove sono incerte</p>	
--	---	--

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda il Report di valutazione economica</p>	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Si veda il Report di valutazione economica</p>	
<p>Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Si veda il Report di valutazione economica</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably 	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto NRT vs Bupropione+NRT, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p>	<p>Gli studi RCT che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza delle terapie farmacologiche,</p>

<p>increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato due studi che trattano il tema dell'impatto sull'equità degli interventi per la cessazione dall'abitudine al fumo.</p> <p>Impatto sul genere</p> <p>Smith et al. 2017 ha valutato, attraverso una network metanalisi di RCT condotti su fumatori in trattamento non solo farmacologico, eventuali differenze nel tasso di astinenza misurato a 6 mesi nei maschi e nelle femmine. Differenze significative di genere si osservano nel confronto Vareniclina vs NRT e Vareniclina vs Bupropione Per le donne, la Vareniclina è più efficace rispetto al NRT (RR=1,41;95%CI 1.12,1.76) e bupropione (RR=1.38; 95% CI1.08,1.77). Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Per gli uomini, non sono state osservate differenze significative nel confronto tra i diversi trattamenti. Nel confronto con il placebo, tutte le terapie risultano essere efficaci.</p> <p>Weinberger et al. 2014 ha condotto una revisione sistematica di RCT per valutare la presenza di donne coinvolte negli studi di efficacia sull'NRT. Tra i 42 studi identificati, il genere femminile era equamente rappresentato negli studi (circa il 54% del campione totale). Il 50% degli studi riportava gli esiti clinici stratificati per genere ma di questi solo il 12% riportava la percentuale di astinenti per genere e solo uno studio riportava l'astinenza per le diverse modalità di somministrazione del NRT.</p> <p>Nessuno studio riportava dati sulla compliance, sintomi di astinenza e craving separati per genere e solo uno studio analizzava l'incidenza di eventi avversi nelle donne.</p> <p>Impatto sulle disuguaglianze</p> <p>Brown et al 2014 riporta i risultati di una revisione sistematica di 23 studi randomizzati e osservazionali, condotti in Europa, che valutano l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo L'impatto è stato espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. Nessuno degli interventi esaminati ha avuto un impatto positivo sulla cessazione. Per gli interventi farmacologici, un solo studio di coorte ha riportato un maggior tasso di astinenza, sia a 1 anno che a 8 anni, nelle persone in trattamento con NRT di livello socioeconomico alto e alto livello di educazione rispetto a gruppi con basso SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Brown T, Platt S, Amos A . Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014 Aug;24(4):551-6. doi: 10.1093/eurpub/cku065</p> <p>Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, Emme E, Mazure CM, McKee SA. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2017 Mar 1;19(3):273-281. doi: 10.1093/ntr/ntw144.</p> <p>Weinberger A H, Smith PH, Kaufman M, McKee SA. Consideration of sex in clinical trials of transdermal nicotine patch: a systematic review. Experimental and clinical psychopharmacology 2014;22(5): 373-83</p>	<p>inclusi nelle revisioni selezionate, non hanno riportato dettagli sulle caratteristiche demografiche dei partecipanti, livello socioeconomico e livello di educazione e, in molti studi, le informazioni sul genere non sono disponibili. Non è chiaro se i risultati di questi studi possono essere applicati alla popolazione generale.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No</p> <p>○ Probabilmente no</p> <p>● Probabilmente sì</p> <p>○ Sì</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto NRT vs Bupropione+NRT, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato quattro studi che valutano l'accettabilità degli interventi farmacologici in studio.</p> <p>Accettabilità da parte dei fumatori</p> <p>Campbell et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane per identificare i determinanti che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza. La RS ha incluso studi condotti prevalentemente in Regno Unito (n=8), Australia (n=3), Nuova Zelanda e Canada e ha coinvolto donne che si rivolgevano a centri per la maternità o centri anti fumo. I dati sono stati raccolti attraverso incontri face-to-face, interviste telefoniche o focus group.</p> <p>Sono stati identificati tre temi che influenzano l'accettabilità e l'utilizzo di NRT da parte di donne in gravidanza e che possono rappresentare delle barriere o facilitarne l'utilizzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Per le donne i suggerimenti da parte dei medici sull'efficacia e sicurezza del NRT sono determinanti sulla decisione di utilizzare NRT o e-cigarette in gravidanza. · Le donne considerano prioritario proteggere la salute dei loro bambini. Considerare l'utilizzo di NRT meno pericoloso rispetto all'abitudine al fumo aumenta l'utilizzo del trattamento · Precedenti esperienze personali, o quelle di familiari o amici, nell'utilizzo del NRT influenzano le loro motivazioni nell'uso di NRT durante la gravidanza. <p>Mersha et al. 2020 ha condotto una revisione sistematica per identificare i principali fattori, individuali, sociali e ambientali, associati all'aderenza al trattamento con NRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Capacità psicologica.</i> Un alto livello di educazione, la capacità di ricordare l'assunzione di farmaci, un alto livello di confidenza nelle proprie capacità di smettere di fumare aumentano l'aderenza al trattamento · <i>Capacità Fisica.</i> La prescrizione di più alte dosi di NRT e l'inizio precoce del trattamento sembra migliorare il livello di aderenza a NRT (alte dosi possono essere più efficaci nell'alleviare i sintomi di astinenza rispetto alle basse dosi). I sintomi di astinenza rappresentano la causa più comune di non aderenza nella categoria di capacità fisica. · <i>Reflective motivation.</i> Include fattori che influenzano la valutazione individuale sul trattamento con NRT e il processo decisionale, planning, L'aderenza è bassa tra i partecipanti a studi che non credono all'efficacia e sicurezza del trattamento con NRT. · <i>Automatic motivation.</i> Alcuni studi mostrano infatti che partecipanti senza una diagnosi di depressione mostrano un livello di aderenza maggiore rispetto a persone con depressione (OR = 2.48, 95% CI, 1.14 to 5.39). Anche il livello di stress e di ansia e il consumo di alcol sembrano essere associati ad una minore aderenza. · <i>Opportunità fisica.</i> Legato soprattutto ai costi della terapia con NRT che può influenzare la motivazione individuale ad assumere la terapia. Negli Stati Uniti anche se la terapia con NRT è over-the-counter product approvata dalla FDA, il suo prezzo può rimanere proibitivo, soprattutto per i più giovani. 	

· *Opportunità sociale.* Avere una buona rete sociale e un supporto influenza l'aderenza al trattamento influenzando direttamente o indirettamente la motivazione a smettere di fumare.

Accettabilità misurata come drop out

Howes et al 2020 ha condotto una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antidepressivi per il trattamento dei fumatori, includendo 115 RCT, 87 sul bupropione, nortriptilina, SSRI e inibitori delle monoamminossidasi. I risultati relativi al numero di abbandoni dovuti al trattamento sono sintetizzati nelle SoF di seguito riportate.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con NRT	Rischio con BUPROPIONE+NRT	con			
Drop out dovuti al trattamento	Popolazione in studio			RR 1.67 (0.95 a 2.80)	538 (2 RCT) 1,2	⊕⊕○○ BASSA ^a
	67 per 1.000	112 per (64 a 187)	1.000			

1. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, Freudenreich O, Henderson DC, Schoenfeld DA, Rigotti NA, Goff DC. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Aug;27(4):380-6. doi: 10.1097/01.jcp.0b013e3180ca86fa.

2. DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*; 1999.

a. Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso

Accettabilità come aderenza al trattamento

McCarthy 2019 ha condotto un'analisi secondaria su dati di aderenza e astinenza provenienti da uno studio randomizzato open label che confronta l'efficacia dei sostituti nicotinici con cerotto ($n = 241$), Vareniclina ($n = 424$) e una combinazione di cerotti e pastiglie da sciogliere in bocca ($n = 421$), tutti con un supporto di counseling. I risultati hanno mostrato che l'aderenza autoriportata all'utilizzo del NRT con cerotto superava l'80% mentre per la Vareniclina superava il 75%. L'aderenza al trattamento con cerotto e 4 pastiglie/giorno risultava essere inferiore al 50%.

La non aderenza era maggiore tra i partecipanti che avevano ricevuto Vareniclina e una combinazione di NRT. Alcune categorie di fumatori, tra cui quelli appartenenti a minoranze etniche, con maggiore dipendenza e quelli con brevi periodi di astinenza erano a maggior rischio di bassa aderenza e bassa astinenza.

Merscha et al. 2021 ha condotto una revisione sistematica sull'aderenza al trattamento con NRT, includendo studi osservazionali e studi randomizzati ($n=16$). L'analisi condotta sugli studi RCT ($n=4$) ha mostrato che il livello di aderenza al trattamento tra i partecipanti era pari al 61% (95%CI 54–68%, p -value<0.001) mentre tra i partecipanti agli studi osservazionali il livello di aderenza

	<p>risultava essere pari al 26% (95% CI, 20–32%, <i>p</i>-value of < 0.001). Un basso livello di aderenza era inoltre presente tra le donne in gravidanza (22%).</p> <p>Bibliografia</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020 May 22;5(5):CD013629. doi: 10.1002/14651858.CD013629.</p> <p>Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub5.</p> <p>Mersha AG, Gould GS, Bovill M, Eftekhari P. Barriers and Facilitators of Adherence to Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review and Analysis Using the Capability, Opportunity, Motivation, and Behaviour (COM-B) Model. <i>International J environmental research and public health</i> 2020;17</p> <p>Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M, Nigusse Tollosa D, Gould GS. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. <i>Arch Public Health</i> 2021 Mar 4;79(1):26. doi: 10.1186/s13690-021-00550-2.</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so</p>	<p>Nel contesto specifico, ovvero nel confronto NRT vs Bupropione+NRT, non sono stati reperiti studi. Si riporta di seguito la letteratura sui singoli farmaci oggetto di studio.</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica che valuta la fattibilità dei trattamenti per la cessazione da fumo, includendo anche trattamenti farmacologici.</p> <p>van Wijk et al., 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abilità a percepire: una barriera all'abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio. · Abilità a cercare: Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il trattamento con NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale). · Abilità a raggiungere: le persone con basso SES tendono a vivere in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale · Abilità a pagare: Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario 	

	<p>· Abilità al coinvolgimento: anche in questo caso legata ad una bassa autostima e all'alto numero di abbandoni del trattamento.</p> <p>Bibliografia</p> <p>van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine 2019;123:143-151</p>	
--	---	--

Sintesi dei giudizi

	Giudizi						
Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Né a favore dell'intervento né del confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse richieste	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
Qualità delle prove delle risorse richieste	Molto bassa	Bassa	Moderata	alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Né a favore dell'intervento né del confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessuno impatto	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	si		Varia	Non so

		Giudizi					
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione

Il panel all'unanimità suggerisce l'uso dell'NRT rispetto al trattamento con NRT+Bupropione. Forza della raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa.

Giustificazione

Considerazioni di sottogruppi

In particolari sottogruppi di popolazioni (elevata dipendenza fisica da tabacco e habitus ansioso-depresso), l'utilizzo della farmacoterapia combinata con bupropione e NRT potrebbe essere indicato.

Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione e NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione in associazione a vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione in associazione a NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

Priorità per la ricerca

Si suggerisce la necessità di effettuare ulteriori studi su specifiche e definite popolazioni (ad esempio fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco, fumatori con ripetuti tentativi falliti di cessazione del fumo assistita farmacologicamente, fumatori con differente profilo metabolico nicotinicco e/o livello di dipendenza farmacologica da nicotina), confrontando monoterapia con farmacoterapia combinata.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina dovrebbe essere utilizzato il bupropione+NRT rispetto a NRT?

Autori: Saulle R, Minozzi S.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bupropione+NRT	NRT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Numero di persone astinenti; Popolazione generale (follow up: medio 6 mesi; valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

12 1,2,3,4,5,6,7,8,9	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	serio ^b	nessuno	361/1648 (21.9%)	331/1839 (18.0%)	RR 1.19 (0.94 a 1.51)	34 più per 1.000 (da 11 meno a 92 più)	⊕⊕○○ BASSA	
-------------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	---------------------	---------------------	---------------------------------	--	---------------	--

Numero di persone con eventi avversi non gravi; Follow-up a qualsiasi durata; Popolazione generale

2 ^{7,9}	studi randomizzati	non importante	serio ^c	non importante	non importante	nessuno	104/155 (67.1%)	88/158 (55.7%)	RR 1.21 (1.02 a 1.43)	117 più per 1.000 (da 11 più a 239 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	----------------	---------	--------------------	-------------------	---------------------------------	---	------------------	--

***Numero di persone con eventi avversi (gravi); Follow-up: qualsiasi durata riportata; Popolazione generale**

3 ^{1,4,7}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	molto serio ^e	nessuno	3/303 (1.0%)	2/304 (0.7%)	RR 1.52 (0.26 a 8.89)	3 più per 1.000 (da 5 meno a 52 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---------------------	--

Drop out dovuti al trattamento; Popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bupropione+NRT	NRT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,4}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^e	nessuno	28/269 (10.4%)	18/269 (6.7%)	RR 1.67 (0.95 a 2.80)	45 più per 1.000 (da 3 meno a 120 più)	⊕⊕⊕⊖ BASSA	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per I²=56%

b. Abbassato di un livello per imprecisione: intervalli di confidenza che includono benefici e danni

c. Abbassato di un livello per eterogeneità: I²=78.4%

d. Abbassato di un livello per rischio di bias serio: due trial a rischio non chiaro per il metodo di randomizzazione e per la condizione di cecità dei partecipanti e dei ricercatori; uno studio ad alto rischio di bias per dati incompleti

e. Abbassato di due livelli per imprecisione: ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni; numero di eventi molto basso

Bibliografia

1. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, Freudenreich O, Henderson DC, Schoenfeld DA, Rigotti NA, Goff DC. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Aug;27(4):380-6. doi: 10.1097/01.jcp.0b013e3180ca86fa.
2. TP, George, JC, Vessicchio, KA, Sacco, AH, Weinberger, MM, Dudas, TM, Allen, al, et. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2008
3. KM, Grant, SS, Kelley, LM, Smith, S, Agrawal, JR, Meyer, DJ, Romberger. Bupropion and nicotine patch as smoking cessation aids in alcoholics. *Alcohol.* 2007
4. DE, Jorenby, SJ, Leischow, MA, Nides, SI, Rennard, JA, Johnston, AR, Hughes, al, et. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 1999
5. Kalman D, Herz L, Monti P, Kahler CW, Mooney M, Rodrigues S et al. Incremental eFicacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. . *Drug and Alcohol Dependence.* 2011
6. Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, Hayward C, Rogers J, Stone C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004
7. Rose JE, Behm FM. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. . *American Journal of Psychiatry.* 2013
8. Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M, et al. A.. Bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes & Control.* 2010.

9. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. . Archives of Internal Medicine 2004.

Report di valutazione economica

Valutazione economica delle combinazioni dei trattamenti terapeutici per la cessazione dal fumo: revisione sistematica della letteratura ed adattamento al contesto italiano.

Matteo Ruggeri- Centro Nazionale per l'HTA – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo è molto ricca ed eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e tengono conto della conoscenza scientifica e dei trattamenti approvati e/o utilizzati all'epoca della relativa pubblicazione.

Inoltre, molti studi prendono in considerazione differenti strategie di trattamento che, in molti casi, combinano interventi terapeutici con interventi di counselling e di tipo comportamentale. Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano. Per questi motivi si rende necessario condurre un'analisi ad hoc.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di condurre un'analisi economica delle combinazioni di trattamenti per la cessazione dal fumo. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze e, nel caso in cui le evidenze lo consentissero, l'adattamento delle evidenze reperite, previa stima dei costi inerenti il contesto italiano.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

20. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
21. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
22. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
23. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale;
24. Si procede, laddove il materiale reperito lo consentisse, ad adattare le evidenze economiche reperite (o alcune di esse) alla realtà italiana.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori che hanno deciso di smettere

Intervento: combinazione di diverse terapie (varenicline, bupropion, nicotina replacement therapy (NRT), citisina e nortriptilina)

Comparatore: placebo, standard of care, trattamenti alternativi in combinazione o non (varenicline, bupropion, NRT), trattamenti non farmacologici (incluso counselling, supporto psicologico/comportamentale finalizzato alla smoking cessation, terapia cognitivo-comportamentale (CBT), colloquio motivazionale (MI), agopuntura e ipnosi)

Outcomes: cost/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche "piene", ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: pubmed, embase, econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (Drummond, 2005; Ruggeri, 2015) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

13. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
14. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
15. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Adattamento al contesto italiano

E' stata effettuata una analisi dei costi per ricostruire il costo terapia relativo al contesto italiano. Per fare questo sono stati identificati:

- I costi dei trattamenti farmacologici;
- I costi delle visite di controllo.

La variabilità dei costi è stata valutata utilizzando un'analisi di sensibilità univariata, dove i principali driver di costo erano la durata e la posologia dei trattamenti.

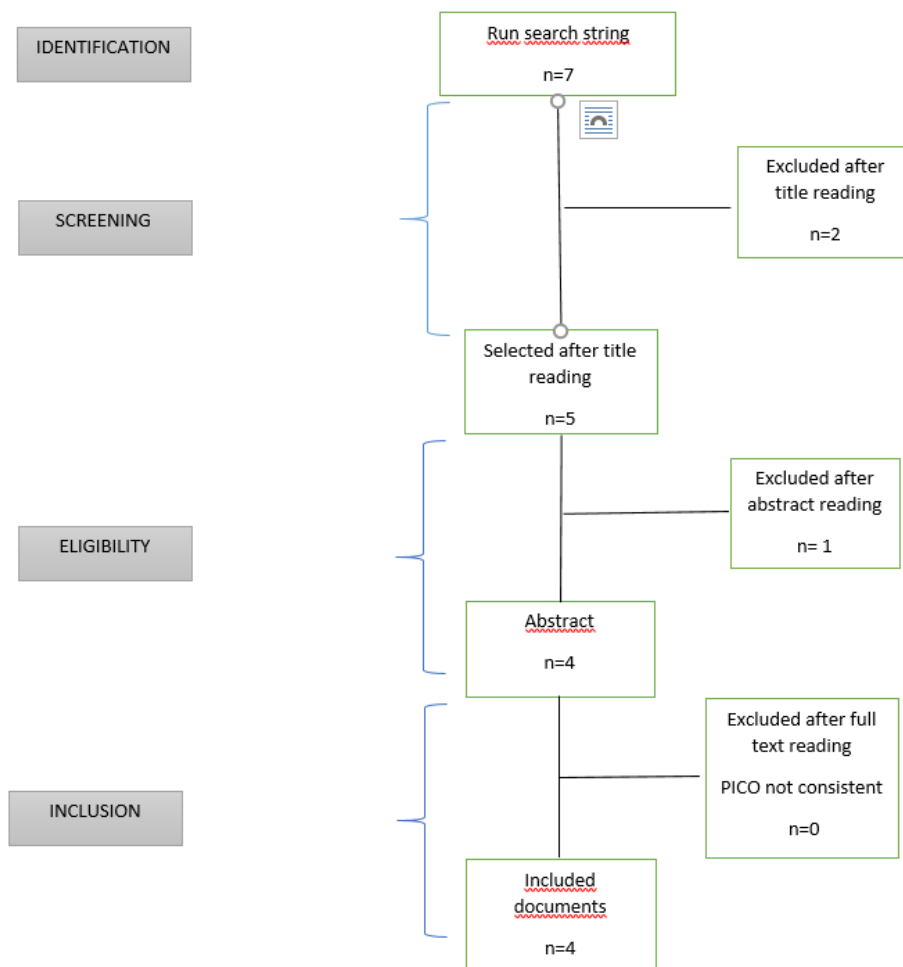
Tale analisi è presentata per mezzo di un grafico a tornado.

Risultati

Estrapolazione delle evidenze

La ricerca di letteratura ha prodotto 7 lavori. Di questi ad una prima lettura del titolo ne sono stati esclusi 2. Il motivo era riconducibile: al fatto che non fossero valutazioni economiche o che non prendessero in considerazione le combinazioni di diversi trattamenti. Dei rimasti, dopo la lettura dell'abstract ne è stato escluso 1. Nessuno è stato escluso dopo la lettura dell'intero lavoro a causa della non pertinenza con il PICO. La figura 1. Presenta la flow chart PRISMA che descrive il processo di selezione dei lavori.

Figura 1. Flow chart revisione della letteratura



Descrizione delle evidenze

Il lavoro di Shearer et al. (2006) considera in un contesto australiano la terapia farmacologica che prevede una combinazione di Bupropione e NRT. Tale combinazione viene utilizzata come controllo per valutare il rapporto costo efficacia delle attività di counselling.

Il lavoro dimostra come tali attività siano costo-efficaci rispetto alla combinazione Bupropione + NRT che risulta quindi dominato. Tale lavoro si avvale di un approccio di modellistica basato su una revisione sistematica della letteratura. E' presente una analisi di sensibilità di tipo deterministico basata su diversi scenari.

La review di Ebbert et al. (2010) passa in rassegna tutti gli aspetti legati all'efficacia ed alla sicurezza delle varie combinazioni di terapie per la cessazione dal tabacco.

Per quanto riguarda la costo efficacia, lo studio mostra che la combinazione Patch + NRT abbia un costo di \$ 490 per ogni cessazione, mentre la combinazione Bupropione + Patch ha un costo variabile fra 828\$ e 10.500 \$ per cessazione.

Infine, la combinazione Bupropione + NRT ha un costo variabile fra 6.735 \$ e 8.271 \$ per cessazione.

Lo studio di Nielsen et al. (1999), valuta l'utilizzo di Bupropione, Patch ed una combinazione fra i due. Lo studio è basato su un modello decisionale ad albero che considera la prospettiva del datore di lavoro. I risultati dello studio dimostrano come la combinazione dei due approcci sia dominato rispetto all'utilizzo solo di Bupropione o Patch.

Infine, il recente studio di Keeney et al. (2021) confronta diverse strategie, comprese le combinazioni, per la cessazione dall'uso del tabacco in un contesto Britannico. La particolarità dello studio è che la valutazione delle diverse strategie è condotta tenendo conto di eventuali eventi avversi di tipo psichiatrico.

Nello studio in questione, tutte le strategie che prevedono la combinazione (Varenicilina ed NRT in diversi dosaggi) risultano essere dominate dall'utilizzo in singolo di uno dei due approcci. Solo in alcuni casi la combinazione Bupropione + NRT appare essere costo efficace.

Lo studio è basato su un modello markoviano a coorte chiusa che simula il percorso di cessazione dal fumo, tenendo conto anche di eventuali eventi avversi. E' condotta un'analisi di sensibilità di tipo deterministico.

Valutazione della qualità delle evidenze

La tabella 1 e 2 mostrano I risultati della valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità delle evidenze dello studio di Shearer et al. (2006). Complessivamente la qualità dello studio è media (60%). I limiti più importanti sono legati alla mancanza di una strutturazione chiara e precisa della valutazione economica. Molti aspetti poco chiari riguardano anche i parametri inclusi e non vengono utilizzati i QALYs come misura di outcomes. L'esito della valutazione di generalizzabilità riporta che lo studio può essere utilizzato solo nello specifico contesto per cui è stato costruito.

Tabella 1. Shearer et al. (2006). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	0
DISCOUNT RATES	0
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	0
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	0
ESTIMATING RESOURCES AND COST	0
CURRENCY AND CONVERSION	0
CHOICE OF MODEL	0
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
<i>DISCUSSION</i>	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	60%

Tabella 2. Shearer et al. (2006). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	0
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	1
adoption of a broad study perspective	0
clinical and cost data referring to the entire population	0
preference data relevant to the study population	0
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	0
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	0
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	0
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	0
separate reporting of resources and unit costs	0
RESULT	Contest specific

La tabella 3. riporta i risultati della valutazione della qualità e della generalizzabilità dello studio di Ebbert et al. (2010). Lo studio complessivamente presenta una qualità metodologica medio – bassa (50%). Infatti è basato su una revisione della letteratura volta ad individuare principalmente gli aspetti di efficacia e di sicurezza. Tra i limiti principali sono da segnalare: la mancanza di una prospettiva chiara, dell'esplicitazione del tasso di sconto e della definizione specifica di una popolazione target, oltre che l'analisi di sensibilità. La valutazione della generalizzabilità, infine, non è stata condotta dal momento in cui lo studio è una revisione della letteratura e quindi non si pone l'obiettivo di riferirsi ad uno specifico contesto decisionale o giurisdizione.

Tabella 3. Ebbert et al. (2006). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	0
SETTING AND LOCATION	0
STUDY PERSPECTIVE	0
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	0
DISCOUNT RATES	0
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	0
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	0
ESTIMATING RESOURCES AND COST	0
CURRENCY AND CONVERSION	0

CHOICE OF MODEL	0
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	50%

La tabella 4. mostra i risultati della valutazione della qualità metodologica dello studio di Nielsen et al. (1999). Lo studio è molto datato e quindi la qualità metodologica non rispetta i requisiti CHEERS per cui è da ritenersi molto bassa. Lo stesso vale per la valutazione della generalizzabilità delle evidenze (tabella 5), che rende chiaro come il lavoro possa essere considerato solo come riferimento al contesto specifico.

Tabella 4. Nielsen et al. (1999). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
TITLE AND ABSTRACT	
TITLE	1
ABSTRACT	1
INTRODUCTION	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
METHODS	
TARGET POPULATION AND GROUPS	0
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	0
DISCOUNT RATES	0
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	0
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	0
ESTIMATING RESOURCES AND COST	0
CURRENCY AND CONVERSION	0
CHOICE OF MODEL	0
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	51%

Tabella 5. Nielsen et al. (1999). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	0
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	1
adoption of a broad study perspective	0
clinical and cost data referring to the entire population	0
preference data relevant to the study population	0
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	0
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	0
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	0
reporting of epidemiology (if relevant)	Na
reported source of utility data	0
separate reporting of resources and unit costs	0
RESULT	Contest specific

La tabella 6. e la tabella 7. Mostrano infine i risultati per lo studio di Keeney et al. In questo caso la qualità dello studio appare molto buona (98%) in quanto tutti gli items della checklist CHEERS appaiono soddisfatti. La valutazione della generalizzabilità, mostra come il lavoro possa essere considerato adattabile alla realtà italiana dopo opportune modifiche e con l'inserimento nel modello di dati italiani.

Tabella 6. Nielsen et al. (1999). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	1
DISCOUNT RATES	1
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	1
ESTIMATING RESOURCES AND COST	1
CURRENCY AND CONVERSION	1
CHOICE OF MODEL	1

ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	98%

Tabella 7. Nielsen et al. (1999). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	0
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	1
adoption of a broad study perspective	1
clinical and cost data referring to the entire population	1
preference data relevant to the study population	0
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	1
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	1
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	1
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	1
separate reporting of resources and unit costs	1
RESULT	Adaptable

Adattamento delle evidenze al contesto italiano

Stima dei costi

I costi di vareniclina, bupropione e dei cerotti terapeutici basati su NRT (Nicotine Replacement Therapy) sono calcolati sotto una duplice prospettiva: quella del paziente e quella del SSN. Tale duplice prospettiva si rende necessaria dal momento in cui i farmaci sono collocati in fascia C e quindi a carico del paziente. Tuttavia, è necessario anche considerare che, all'inizio ed al termine di un ciclo terapeutico, il paziente sia stato visitato dal medico. Per questo motivo includeremo nel costo totale:

- Il costo del farmaco secondo la posologia e la durata indicate da scheda tecnica;
- Il costo di due visite mediche, secondo prontuario delle prestazioni ambulatoriali nazionali.

Vareniclina

Vareniclina è disponibile nelle seguenti confezioni: 11 cpr 0,5 mg +14 cpr 1mg (€51,31); 28 compresse 1 mg (€57,46); 56 compresse 1 mg (€114,93).

La dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti secondo lo schema: giorni 1-3 0,5 mg una volta al giorno; giorni 4-7 0,5 mg due volte al giorno.

Un trattamento di 12 settimane con vareniclina (2mg/die) ha un costo di € 380 (a carico del paziente). Se a tale costo aggiungiamo 2 visite mediche (a carico del SSN) e pari ad €20,66, il costo totale su 12 settimane è di

€ 421,32

Bupropione

Bupropione è disponibile nelle seguenti confezioni: 50 cpr 150 mg a rilascio prolungato (€105); 100 cpr 150 mg a rilascio prolungato (€180).

La dose iniziale raccomandata è di 150 mg da assumere una volta al giorno per i primi 3 giorni, da aumentare a 300 mg/die (150 mg x 2) dal 4° giorno. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica e negli anziani, la dose giornaliera non deve superare i 150 mg. Il trattamento deve proseguire per 7-9 settimane.

Una confezione di bupropione (100 compresse) è sufficiente per un trattamento minimo di 7 settimane e ha un costo di 180,00 euro. Tuttavia, la durata media del trattamento è di circa 14 settimane (ref). In base a questo, aggiungendo due visite mediche (a carico del SSN) tariffate ad €20,66, il costo totale è pari ad €401,32

Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)

Negli studi effettuati, le varie formulazioni hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile (percentuali simili di astensioni dal fumo al termine del trattamento), quindi la scelta dovrà essere dettata dalle preferenze dell'utilizzatore, dalla durata d'azione delle diverse formulazioni e dalla tollerabilità soggettiva.

Tabella 8. Caratteristiche delle diverse formulazioni

Formulazione	Modalità d'impiego
cerotti da 16 ore: 15 - 10 - 5 mg (<i>Nicorette</i>) 7 cerotti € 24 da 24 ore: 21 - 14 - 7 mg (<i>Nicotinell</i> , <i>NiQuitin CQ</i>) il costo varia da un minimo di € 21,20 (7 cerotti da 7 mg/24 ore) ad un massimo di € 23,40 (7 cerotti da 21 mg/24 ore) per la specialità <i>Nicotinell</i> ; mentre la confezione da 7 cerotti di <i>NiQuitin</i> <i>CQ</i> costa € 24,50 per qualunque dosaggio.	Rilasciano un quantitativo costante di principio attivo per 16 o 24 ore, dopo di che vanno sostituiti con un nuovo cerotto, da applicare preferibilmente in un'area diversa per ridurre al minimo il rischio di irritazione cutanea. I cerotti da 16 ore vanno applicati al mattino e rimossi alla sera prima di andare a letto; il nuovo cerotto dovrà essere applicato la mattina successiva. Il dosaggio iniziale dipende dal numero di sigarette fumate: se questo è elevato (> 20 sigarette/die) è preferibile iniziare con le formulazioni a dosaggio più alto.
Tavolette sublinguali <i>Nicorette Microtab</i> 2 mg 105 tavolette € 32	Le tavolette devono essere poste sotto la lingua, dove si dissolvono nell'arco di 30 minuti. Dosaggio e durata del trattamento devono essere personalizzati, in

	<p>base alle esigenze del singolo utilizzatore. Indicativamente la ditta produttrice consiglia una posologia di 1-2 tavolette ogni 1-2 ore, fino ad un massimo di 30 tavolette al giorno, per 8-12 settimane, da ridurre poi gradualmente fino a sospendere il trattamento quando il paziente non necessita di più di 1-2 tavolette al giorno. La durata massima consigliata del trattamento è di 6 mesi, anche se è prevista la possibilità di proseguire per un periodo più lungo, se necessario al fine di evitare la ricaduta.</p>
<p>pastiglie da sciogliere in bocca <i>Nicotinell Mint</i> 36 pastiglie da 2 mg € 11,90 <i>NiQuitin CQ</i> 72 pastiglie da 2mg e 4 mg € 24,50</p>	<p>Le pastiglie devono essere fatte sciogliere in bocca, cambiandone di tanto in tanto la posizione. La dissoluzione richiede 20-30 minuti circa.</p> <p>Dosaggio e durata del trattamento devono essere personalizzati in base alle esigenze dell'utilizzatore.</p> <p>Indicativamente, la ditta produttrice di <i>Nicotinell Mint</i> consiglia una posologia massima di 15-20 pastiglie al giorno per le prime 12 settimane dopo di che è possibile ridurre gradualmente il numero di assunzioni fino a sospendere il trattamento quando l'utilizzatore non richiede più di 1-2 pastiglie al giorno.</p> <p>La ditta produttrice di <i>NiQuitin CQ</i> indica come discriminante per la scelta del dosaggio da utilizzare il fatto che il fumatore accenda abitualmente la prima sigaretta entro 30 minuti dal risveglio (pastiglie da 4 mg) o dopo più di 30 minuti dal risveglio (pastiglie da 2 mg). La posologia è di una pastiglia ogni 1-2 ore, fino a un massimo di 15 pastiglie al giorno, per le prime 6 settimane, da ridurre gradualmente nelle 6 settimane successive fino a un minimo di una pastiglia ogni 4-8 ore. La durata massima prevista del trattamento è di 6 mesi. Nelle rimanenti 12 settimane la posologia è di 1-2 pastiglie al giorno, da assumere quando il fumatore avverte il desiderio forte di accendere una sigaretta.</p>
<p>gomme masticabili da 2 mg e 4 mg <i>Nicorette e Nicorette Mint</i> 30 gomme da 2 mg € 12,50 105 gomme da 2 mg € 29,50 105 gomme da 4 mg € 32,50</p>	<p>Vanno masticate fino a che si avverte un forte sapore di nicotina; a questo punto si lascia "riposare" la gomma tra guancia e gengiva fino a scomparsa del sapore e si mastica di nuovo.</p> <p>Il numero di gomme da masticare nell'arco della giornata va individuato a seconda delle necessità soggettive. La ditta produttrice consiglia di iniziare il trattamento con le gomme da 2 mg e, nel caso non risultino sufficienti 15 gomme al giorno, di passare a quelle da 4 mg. Non si devono comunque superare le 15 gomme da 4 mg al giorno.</p>
<p>cartucce da 10 mg con inhaler <i>Nicorette inhaler</i> 42 unità + inhaler € 29</p>	<p>Una volta inserita la cartuccia nell'inhaler si aspira il contenuto attraverso il bocchino del dispositivo.</p> <p>Il dosaggio iniziale va da un minimo di 6 ad un massimo di 12 cartucce/die.</p> <p>Il dosaggio di mantenimento varia da un minimo di 6 ad un massimo di 12 cartucce/die per 12 settimane, da ridurre fino a sospensione nelle 6-8 settimane successive.</p>
<p>Gli effetti indesiderati, comuni a tutte le formulazioni, comprendono: nausea, cefalea, tachicardia. Con i cerotti possono comparire eritema e rash cutanei, mentre le preparazioni per uso orale (gomme, tavolette sublinguali, pastiglie) e l'inhaler possono provocare una lieve irritazione di cavo orale e gola.</p> <p>La terapia sostitutiva è controindicata nei pazienti con età < 18 anni; in gravidanza e durante l'allattamento; nei pazienti con: patologie cardiovascolari, vasculopatie, feocromocitoma, ulcera gastroduodenale, gastriti acute. La presenza di disturbi cutanei che possono complicare la terapia controindica l'uso dei cerotti.</p>	

Secondo le linee guida del NICE (National Institute for Clinical Excellence) la prescrizione iniziale dovrebbe coprire un periodo di 2 settimane a partire dalla data prestabilita di inizio del trattamento sostitutivo; la terapia andrebbe proseguita solo se il paziente conferma l'intenzione di smettere di fumare, prolungandola fino a 3 mesi, se necessario al fine di mantenere l'astensione dal fumo. Negli studi condotti, la durata dei trattamenti è stata variabile, a partire da un minimo di 8-12 settimane fino ad un massimo di 6 mesi. La maggior parte dei prodotti a base di nicotina riporta conseguentemente l'indicazione di non superare i 6 mesi consecutivi di terapia.

Sette giorni di trattamento sostitutivo alla posologia massima giornaliera costano, rispettivamente, € 24 con i cerotti; € 64 con le tavolette sublinguali; € 35,70 con le pastiglie; € 32,50 con le gomme; € 58 con l'inhaler.

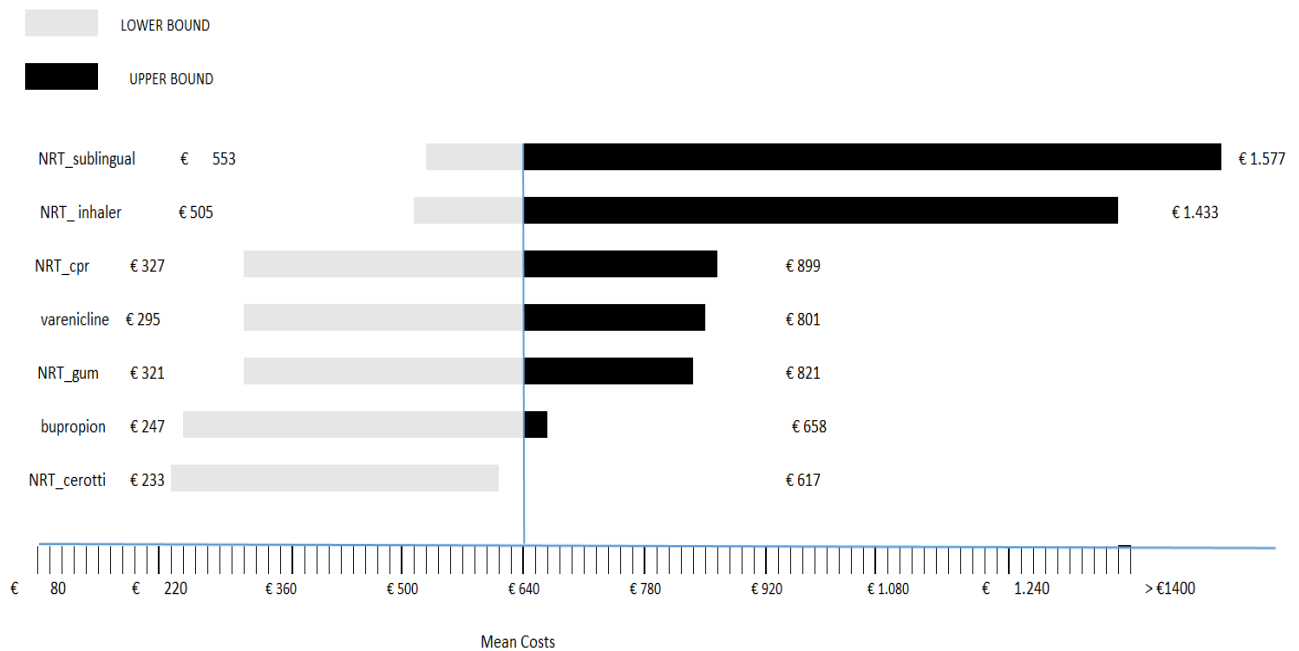
Considerando quindi una durata media del trattamento di 16 settimane, il costo è di:

- €384 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 425,32 per i cerotti;
- €1024 + due visite mediche tariffate ad €20,66, pari ad un totale di € 1065,26 per le tavolette sublinguali
- €571,2 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 612,52 per le pastiglie;
- €520 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di € 561,32 per le gomme;
- €928 + due visite mediche tariffate ad €20,66 pari ad un totale di 969, 32 per l'inhaler.

Analisi di sensibilità univariata

Il grafico 1. mostra la variabilità dei costi. Questa dipende essenzialmente dalla durata del trattamento con le varie alternative. In tutti i casi, tale durata è stata fatta variare fra 8 e 24 settimane. Tale intervallo è stato scelto coerentemente con le indicazioni riportate dalla schede tecniche dei farmaci () e con le evidenze riportate nei clinical trials. Gli estremi di ciascuna barra sono da interpretarsi come inferiore e superiore rispetto ad un intervallo di confidenza al 95%. La maggior variabilità riguarda le terapie sostitutive sia sublinguali che inalatorie. Per tutti i farmaci, è identificabile una ripartizione della variabilità asimmetrica, in cui la probabilità che scenari riguardanti costi maggiori rispetto alla media sono più probabili di scenari in cui i costi siano invece minori. Questo è essenzialmente dovuto alla probabilità che la durata del trattamento arrivi fino a sei mesi.

Grafico 1. Analisi di sensibilità univariata sui costi. Grafico centrato sulla media dei costi di tutti i trattamenti in esame. Estremi inferiore e superiore sono relativi ad un intervallo di confidenza al 95%.



Conclusioni

Da quanto emerso dalla rassegna degli studi selezionati, può affermarsi come, in generale, l'utilizzo in combinazione di trattamenti terapeutici per la cessazione dall'uso di tabacco, non sia da considerarsi costo efficace se confrontata con l'utilizzo di approcci terapeutici singoli. Rimane ancora da verificare sotto quali condizioni possa essere recepita l'indicazione proveniente da un contesto britannico (Keeney et al. 2021) secondo cui l'utilizzo di Bupropione + NRT potrebbe avere un profilo di costo efficacia sostenibile.

Bibliografia

46. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health*. 2013 Mar-Apr;16(2):e1-5. Doi: 10.1016/j.jval.2013.02.010. PMID: 23538200.
47. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Spring;21(2):165-71. PMID: 15921055.
48. Ruggeri M, Manca A, Coretti S, Codella P, Iacopino V, Romano F, Mascia D, Orlando V, Cicchetti A. Investigating the Generalizability of Economic Evaluations Conducted in Italy: A Critical Review. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):709-20. Doi: 10.1016/j.jval.2015.03.1795. PMID: 26297100.
49. Shearer J, Shanahan M. Cost effectiveness analysis of smoking cessation interventions. *Aust N Z J Public Health*. 2006 Oct;30(5):428-34. doi: 10.1111/j.1467-842x.2006.tb00458.x. PMID: 17073223.
50. Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Combination pharmacotherapy for stopping smoking: what advantages does it offer?. *Drugs*. 2010;70(6):643-650. doi:10.2165/11536100-000000000-00000
51. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion, nicotine patch, or both for smoking cessation. *Prev Med*. 2000 Mar;30(3):209-16. doi: 10.1006/pmed.1999.0627. PMID: 10684744.
52. Keeney E, Welton NJ, Stevenson M, Dalili MN, López-López JA, Caldwell DM, Phillippo DM, Munafò MR, Thomas KH. Cost-Effectiveness Analysis of Smoking Cessation Interventions in the United Kingdom Accounting for Major Neuropsychiatric Adverse Events. *Value Health*. 2021 Jun;24(6):780-788. doi: 10.1016/j.jval.2020.12.012. Epub 2021 Mar 11. PMID: 34119075; PMCID: PMC8177405.
53. Fumo di sigaretta. In: *Farmaci per la tossicodipendenza. Guida all'uso dei farmaci 2* 2003; 195-196.
54. Champix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sulla monoterapia vs farmacoterapia combinata.

La valutazione degli interessi relativamente al quesito ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni relative al quesito “*Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico in monoterapia (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) rispetto a una farmacoterapia combinata?*” ha avuto la durata di 4 settimane, dal 12 gennaio al 7 febbraio 2022.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 6 stakeholder, appartenenti a Enti privati (Fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) e a Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche), hanno risposto ai questionari predisposti per le seguenti Raccomandazioni, di cui si riporta per ognuna anche il grafico che illustra il grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario.

Nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, Il Panel suggerisce di utilizzare la vareniclina rispetto al trattamento con bupropione e vareniclina. [Raccomandazione condizionata, basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 1. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	3,8
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,2
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4,2
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,2

Nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT) rispetto al trattamento con bupropione e Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 2. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4,2
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,2
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	3,8
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	3,6

Nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il trattamento con vareniclina e Terapia Sostitutiva con Nicotina (NRT), come anche la sola vareniclina. [Raccomandazione condizionata, basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 3. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4

La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

*Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 4 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Per quanto riguarda le seguenti indicazioni di buona pratica clinica, sono andate in consultazione pubblica dal 12 al 31 gennaio 2022:

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, è ragionevole utilizzare la terapia sostitutiva con nicotina (NRT) nelle sue diverse formulazioni e/o combinazioni (lento rilascio e rapido rilascio), come anche la vareniclina; in alternativa possono essere utilizzati anche la citisina o il bupropione, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 5 stakeholder, appartenenti a Enti privati (Fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) e a Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche), hanno risposto con specifici commenti consultabili al link di seguito indicato.

Preso atto dei commenti degli stakeholder, e forniti i necessari chiarimenti, il Panel ha accolto l'osservazione che in casi specifici (forte dipendenza e habitus ansioso-depresso), l'associazione vareniclina + bupropione o bupropione + NRT o anche vareniclina + NRT può essere indicata e inserita nel testo della linea guida.

Il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni e le indicazioni di buona pratica clinica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

SIGARETTA ELETTRONICA

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina qual è l'efficacia delle sigarette elettroniche rispetto a trattamenti farmacologici o interventi di counselling o nessun trattamento?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Interventi: sigarette elettroniche

Confronto: Nessun intervento/placebo, altri interventi farmacologici, interventi di counselling

Esiti: Numero di persone astinenti (follow up ≥ 6 mesi), Numero di persone con qualsiasi evento avverso, Numero di persone con eventi avversi gravi, Cessazione dell'utilizzo del prodotto 6 - 12 mesi, Numero di persone che abbandonano il trattamento, Tasso di consumo duale (sigarette elettroniche o a tabacco riscaldato in associazione a sigarette tradizionali) a 3 mesi, 6 mesi e a 12 mesi dall'inizio del trattamento

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbilità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.

Strategia di ricerca

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 08, 2021>

- 1 exp Electronic Nicotine Delivery Systems/
- 2 (e-cig* or eig* or lectr* cigar* or electronic nicotin).mp.
- 3 (vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapors or vaping).ti,ab.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 smoking cessation.mp. or exp Smoking Cessation/
- 6 tobacco cessation.mp. or "Tobacco-Use-Cessation"/
- 7 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 8 exp Smoking/th
- 9 exp "Tobacco Use Disorder"/
- 10 Smoking reduction/ or Smoking reduction.mp.
- 11 exp Pipe smoking/ or exp Tobacco smoking/ or exp Tobacco Products/
- 12 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstin*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 13 exp Tobacco/ or exp Nicotine/
- 14 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
- 15 4 and 14
- 16 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 17 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 18 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthe*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 19 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
- 20 (data synthe* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
- 21 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 22 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
- 23 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 24 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
- 25 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
- 26 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
- 27 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
- 28 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
- 29 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29

30 15 and 30
31 limit 31 to yr="2006 -Current"

Database: Embase <1974 to 2021 November 08>

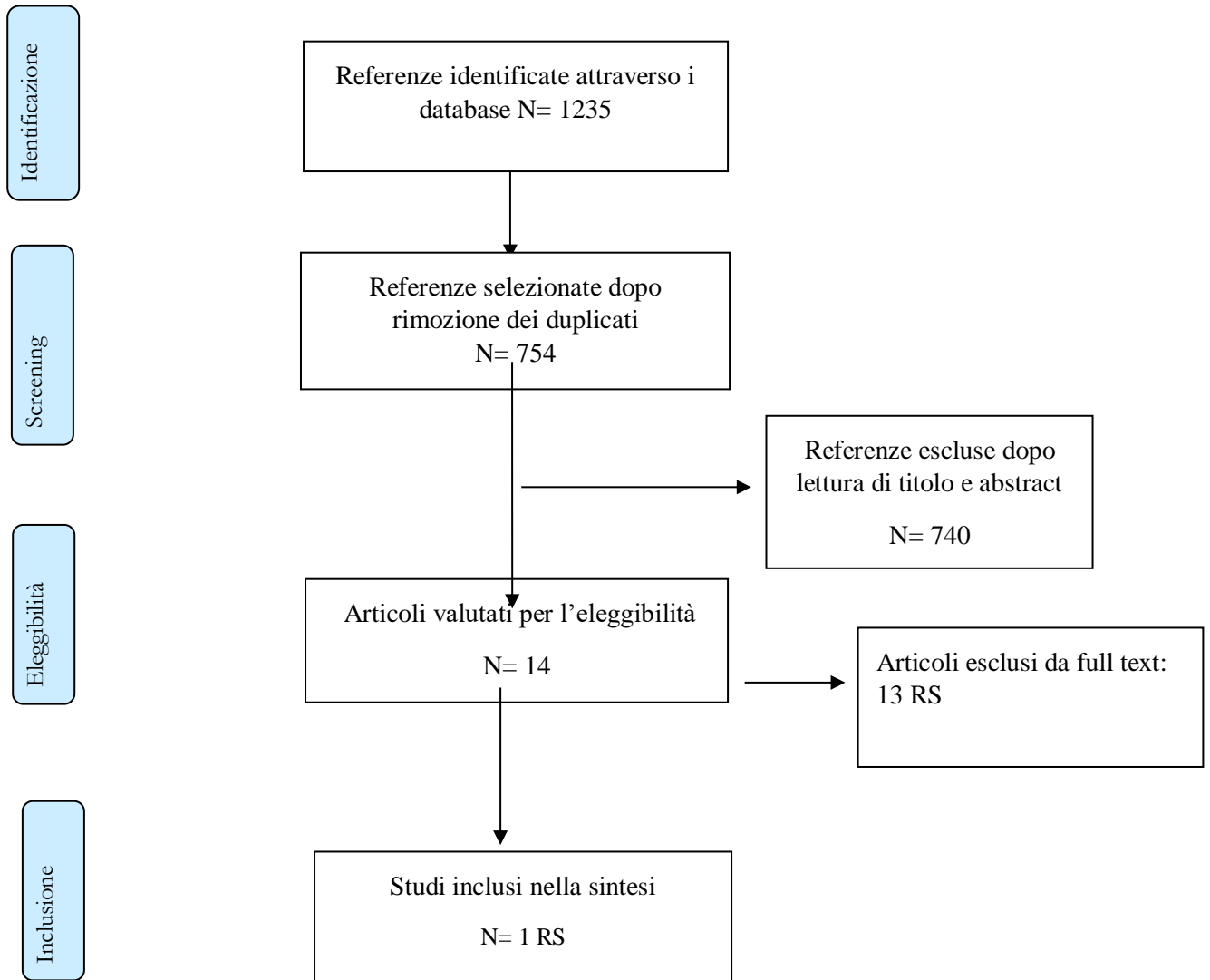
1 electronic cigarette/
2 (e-cig* or eig* or lectr* cigar* or electronic nicotin).mp.
3 (vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping).ti,ab.
4 1 or 2 or 3
5 smoking cessation.mp. or smoking cessation/
6 tobacco cessation.mp.
7 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
8 smoking/th [Therapy]
9 tobacco dependence/
10 smoking reduction/
11 Smoking reduction.mp. or smoking reduction/
12 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
13 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14 4 and 13
15 "systematic review"/ or meta analysis/
16 "meta analysis (topic)"/
17 "systematic review (topic)"/
18 biomedical technology assessment/
19 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
20 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
21 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
analy*)).ti,ab.
22 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
23 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
24 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
25 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology
appraisal*).ti,ab.
26 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
27 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology
assessment*).mp,hw.
28 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
29 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
30 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
31 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
32 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
33 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32
34 14 and 33
35 limit 34 to yr="2006 -Current"

Database: APA PsycInfo <1806 to November Week 1 2021>

1 electronic cigarettes/
2 (e-cig* or eig* or lectr* cigar* or electronic nicotin).mp.
3 (vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping).ti,ab.
4 1 or 2 or 3
5 smoking cessation.mp. or Smoking Cessation/
6 tobacco cessation.mp.
7 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
8 Smoking reduction.mp.
9 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
10 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11 4 and 10
12 "systematic review"/ or meta analysis/
13 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
14 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
15 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
analy*)).ti,ab.
16 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
17 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

- 18 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 19 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 20 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 21 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 22 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 23 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 24 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 25 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 26 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
- 27 11 and 26
- 28 limit 27 to yr="2006 -Current"

Processo di selezione degli studi



Bibliografia

Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews 2021;9: CD010216

Revisioni escluse e motivo di esclusione

Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
Chan et al. A systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis of e-cigarettes for smoking cessation. Addictive behaviors 2021;119	Include gli stessi RCT di Hartman-Boyce 2021, di qualità metodologica più bassa.
El Dib et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2017;7(2): e012680	Include gli stessi RCT di Hartman-Boyce 2021, meno recente e di qualità metodologica più bassa.
Gentry et al. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. Nicotine & tobacco research 2018;21(5)	Include gli stessi studi di Hartman-Boyce 2021, di qualità metodologica più bassa.
Gualano et al. Electronic cigarettes: assessing the efficacy and the adverse effects through a systematic review of published studies. Journal of public health 2015;37(3)	Versione aggiornata in Hartman-Boyce 2021 e di qualità metodologica più bassa.
Hedman et al. Electronic cigarette use and smoking cessation in cohort studies and randomized trials: A systematic review and meta-analysis. Tobacco prevention & cessation 2021;7:62	Include gli stessi RCT di Hartman-Boyce 2021. Escluso anche per gli studi osservazionali poiché confronta sigaretta elettronica rispetto a qualsiasi tipo di controllo.
Ibrahim et al. Efficacy of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-Analysis. American journal of health promotion 2021;35(3): 442-455	Include gli stessi RCT di Hartman-Boyce 2021 per il confronto e-cig vs NRT. Le metanalisi incluse per gli altri confronti non distinguono in base al tipo di controllo
Khoudigian et al. The efficacy and short-term effects of electronic cigarettes as a method for smoking cessation: a systematic review and a meta-analysis. International journal of public health 2016;61(2): 257-67	Versione aggiornata in Hartman-Boyce 2021 e di qualità metodologica più bassa.
McRobbie et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;12: CD010216	RS Cochrane. Versione aggiornata in Hartman-Boyce 2021
Pound et al. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2021	RS che include gli stessi studi di Hartman-Boyce 2021
Quigley et al. Efficacy and safety of electronic cigarettes as a smoking cessation intervention: A systematic review and network meta-analysis 2021	RS che include gli stessi studi di Hartman-Boyce 2021, di qualità metodologica molto bassa.
Rahman et al. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. PloS one 2015;10(3): e0122544	RS che include gli stessi studi di Hartman-Boyce 2021, di qualità metodologica molto bassa.
Thomas 2021 a (Health Technol Assess 2021 Oct;25(59):1-224. doi: 10.3310/hta25590)	Doppia pubblicazione di Thomas 2021 pubblicata su Addiction e stessi studi di Hartman-Boyce
Thomas et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Addiction 2021;116:1-16 doi.org/10.1111/add.15675	RS che include gli stessi studi di Hartman-Boyce 2021

Wang R et al. E-Cigarette Use and Adult Cigarette Smoking Cessation: A Meta-Analysis. American J public health 2021;11:230-246	RS che include gli stessi RCT di Hartman-Boyce 2021
Zakiyah et al. Effectiveness and Safety Profile of Alternative Tobacco and Nicotine Products for Smoking Reduction and Cessation: A Systematic Review Journal of Multidisciplinary Healthcare 2021;14 1955–1975	RS narrativa, Include gli stessi RCT di Hartman-Boyce 2021 e ha una qualità metodologica più bassa
Zhang et al. The effect of e-cigarettes on smoking cessation and cigarette smoking initiation: An evidence-based rapid review and meta-analysis. Tobacco induced diseases 2021;19	Overview che include SR, RCT e studi osservazionali. Gli studi comparativi sono gli stessi inclusi in Hartman-Boyce 2021

Qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)

Studio	Item 1	Item2	Item3	Item4	Item5	Item6	Item7	Item8	Item9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Giudizio globale
Chan 2021	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Bassa
El Dib 2017	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Molto bassa
Hartmann-Boyce 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Alta
Gentry 2018	Y	N	Y	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Molto bassa
Gualano 2015	N	N	N	PY	Y	N	N	PY	N	Y	NA	NA	N	N	NA	N	Molto bassa
Grabovac 2020	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Molto bassa
Ibrahim 2021	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Moderata
Hedman 2021	Y	PY	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Alta
McRobbie 2014	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Bassa
Pound 2021	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Bassa
Khoudigian 2016	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Molto bassa
Qiegley 2021	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Molto bassa
Rahman 2015	Y	N	Y	PY	N	N	N	PY	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Molto bassa
Thomas 2021	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Bassa
Wang 2021	Y	Y	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Moderata
Zakiyah 2021	Y	Y	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	NA	NA	N	N	NA	Y	Bassa
Zhang 2021	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	Y	Molto bassa

AMSTAR checklist (Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence 2020;12(2): e1000206. Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato ad analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina rispetto a terapia sostitutiva con nicotina (NRT))

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto a terapia sostitutiva con nicotina (NRT)?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	sigaretta elettronica con nicotina
CONFRONTO:	NRT
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi) Cessazione dell'utilizzo del device/NRT a più di 6 mesi Numero di persone con qualsiasi evento avverso Numero di persone con eventi avversi gravi
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Varia
- Non

so

Confronto Sigaretta elettronica con nicotina vs NRT

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con NRT	Rischio con Sigaretta elettronica con nicotina			
Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi)	Popolazione in studio		RR 1.53 (1.21 a 1.93)	1924 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕⊕ Alta
	103 per 1.000	158 per 1.000 (125 a 199)			
Utilizzo del device/NRT a più di 6 mesi	Popolazione in studio		RR 2.66 (2.16 a 3.27)	1046 (2 RCT) ^{2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}
	162 per 1.000	431 per 1.000 (350 a 530)			

1.Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. PeerJ 2018;6(9):e5609

2.Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. New England Journal of Medicine 2019;380(7):629-37.

3.Russell C, McKeganey N, Katsampouris E, Satchwell A, Haseen F. A randomised community-based trial of a closed-system pod e-vapour product and nicotine replacement therapy for cigarette abstinence and reduction. Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) 2021 Annual Meeting February 24-27 2021 virtual; PH-353 p230

4.Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013;382(9905):1629-375.

5. Hatsukami D, Meier E, Lindgren BR, Anderson A, Reisinger S, Norton K, et al. A randomized clinical trial examining the effects of instructions for electronic cigarette use on smoking-related behaviors, and biomarkers of exposure. Nicotine & Tobacco Research 2020;22(9):1524-32.

6. Eisenhofer J, Mankanjuola T, Martinez V, Thompson-Lake DG, Rodgman C, DeBrule DS, et al. Efficacy of electronic cigarettes for smoking cessation in veterans. Drug and Alcohol Dependence 2015;156:e63-e64

Abbassato di un livello poiché in uno studio rischio poco chiaro rispetto alla randomizzazione, alla allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento e per il reporting selettivo degli esiti

Abbassato di due livelli per inconsistenza dei risultati I²=98%

Abbassato di un livello per bassa dimensione del campione

Altri dati:

Dati Aggiuntivi

Lo studio di Hajek 2019 ad un anno riporta un'astinenza da fumo superiore per il braccio con SE (18%) rispetto a quello con NRT (10%; RR=1.8; 95%CI: 1.3-2.6).; l'80% di persone che "smettono" con le SE continuano a utilizzarle contro il 9% nel gruppo con NRT.

Un recente studio longitudinale condotto in Italia sull'utilizzo della sigaretta elettronica nella vita reale, ha mostrato che invece di essere un incentivo a smettere, la sigaretta elettronica diminuisce la probabilità di smettere, oltre ad essere un incentivo all'iniziazione al fumo di sigaretta tradizionale e alle ricadute per gli ex-fumatori (Gallus S, Stival C, McKee M, Carreras G, Gorini G, Odone A, van den Brandt PA, Pacifici R, Lugo A. Impact of electronic cigarette and heated tobacco product on conventional smoking: an Italian prospective cohort study conducted during the COVID-19 pandemic. Tob

	<p>I dati aggregati di due studi [1, 5] nessuno dei due considerati ad alto rischio di bias) che hanno confrontato la SE con nicotina rispetto a l'NRT hanno rilevato che i livelli di CO diminuivano maggiormente nel gruppo SE, ma la stima puntuale era piccola, gli intervalli di confidenza erano ampi, e l'eterogeneità statistica era sostanziale (MD -0,66 ppm, IC 95% da -1,94 a 0,62; I² = 69%; 136 partecipanti). Un terzo studio di piccole dimensioni [6], 11 partecipanti, era un abstract di una conferenza e quindi disponeva di dati limitati. A tre settimane, entrambi i gruppi SE e NRT avevano "ridotto significativamente" i livelli di CO, ma non sono state riportate differenze tra i gruppi.</p> <p>Solo uno studio [5] ha fornito dati su frequenza cardiaca, pressione sanguigna e saturazione di ossigeno. Un piccolo vantaggio a favore della SE è stato riscontrato per la variazione della frequenza cardiaca. Non c'era differenza nella pressione sanguigna o nella saturazione di ossigeno nel sangue, sebbene gli intervalli di confidenza fossero ampi.</p> <p>Per la funzione polmonare, uno studio [1] ha misurato la variazione di FEV1 e FEV1/FVC; per entrambi i risultati, le stime puntuali hanno favorito la SE rispetto alla NRT;</p>	Control 2022 Oct 7:tobaccocontrol-2022-057368)
--	--	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove					Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non 	Esiti	№ dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI) Rischio con NRT Differenza tra rischi con Sigaretta elettronica con nicotina	
so	Numero di persone con qualsiasi evento avverso	485 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata	RR 0.98 (0.80 a 1.19)	Popolazione in studio 449 per 1.000 9 meno per 1.000 (90 meno a 85 più)	
	Numero di persone con eventi avversi gravi	1183 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 1.44 (0.94 a 2.19) ^a	Popolazione in studio 58 per 1.000 26 più per 1.000 (3 meno a 69 più)	
<p>1.Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. PeerJ 2018;6(9):e5609</p> <p>2.Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. New England Journal of Medicine 2019;380(7):629-37.</p> <p>3. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013;382(9905):1629-375</p>						

a. Abbassato di un livello per bassa dimensione del campione

Gli eventi avversi riportati erano: presenza o assenza di nausea, disturbi del sonno e irritazione della gola e della bocca, tosse e catarro

Gli eventi avversi gravi riportati erano: presenza o assenza di respiro corto, respiro sibilante, depressione

Altri studi

Si riportano i dati di una revisione pubblicata nel 2020 sugli effetti sulla salute delle SE (Amato et al., 2020).

Risultati: La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'individuazione di 14 revisioni che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Le revisioni includevano complessivamente 1017 studi, di cui 93 (9%) fornivano informazioni utili per questa revisione. I 93 studi consideravano effetti delle e-cig sull'apparato respiratorio (31 studi), apparato orofaringeo (10 studi), apparato cardiovascolare (31 studi), cute ed annessi (3 studi), qualsiasi EA legato all'uso di e-cig (14 studi) e effetti dell'esposizione al fumo passivo di e-cig (6 studi). Data l'eterogeneità dei confronti e delle misure di esito considerate, è stato impossibile condurre sintesi statistiche ed i risultati vengono descritti narrativamente.

Effetti sull'apparato respiratorio: la maggioranza degli studi concorda nell'affermare che l'uso di e-cig è associato a sintomi a carico delle prime vie aeree quali tosse e catarro e ad asma e sintomi bronchitici, sono stati riferiti anche casi di bronchite cronica e BPCO.

Effetti sull'apparato orofaringeo: gli studi evidenziano vari effetti avversi quali lesioni infiammatorie nella cavità orale, lingua nera villosa, reazioni allergiche, formazione endogena di cancerogeni, sviluppo di cancro orale.

Effetti sull'apparato cardiovascolare: una meta-analisi di 11 studi mostra che l'esposizione acuta alla e-cig incrementa il battito cardiaco. Altri 6 studi riportano incrementi nella frequenza cardiaca statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig, mentre altri 4 non riportano cambiamenti. Una meta-analisi di 7 studi dimostra che l'esposizione acuta alla e-cig aumenta significativamente la pressione sistolica e diastolica. Infine 8 studi hanno evidenziato diversi fattori di rischio cardiovascolare. Effetti su cute ed annessi: i 3 studi inclusi riportano casi di dermatite squamosa e pruriginosa associata all'uso di e-cig.

Qualsiasi effetto avverso: nessuno dei 14 studi inclusi ha riportato EA gravi collegati all'uso di e-cig. Gli EA più frequentemente riportati sono tosse, bocca secca, respiro corto, irritazione della bocca e della gola e cefalea.

Effetti del fumo passivo di e-cig: i 6 studi inclusi riportano principalmente un aumento dei livelli di cotinina negli ambienti esposti.

Conclusioni: Questi risultati, basati su prove di qualità da molto bassa a moderata, evidenziano una serie di possibili rischi legati all'utilizzo di e-cig, prevalentemente a carico degli apparati respiratorio e cardiovascolare. Vi è comunque bisogno di ulteriori studi ben condotti e con periodi di follow up più lunghi per confermare questi risultati.

Bibliografia

-Amato L, Cruciani F, Solimini R, Barca A, Pacifici R, Davoli M. Effetti delle sigarette elettroniche sulla salute: una revisione sistematica delle prove disponibili [Effects of electronic cigarettes on health: a systematic review of the available evidence.]. *Recenti Prog Med.* 2020;111(1):30-43

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità delle prove risulta essere alta in 2 esiti, moderata in un esito e bassa in un altro	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Importante incertezza variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità	La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di nessuno studio rilevante	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Numero di persone astinenti al follow up: favorevole alla SE, qualità delle prove alta Utilizzo del device/NRT a più di 6 mesi: più persone usano SE, qualità delle prove molto bassa Eventi avversi: nessuna differenza, qualità delle prove moderata Eventi avversi gravi: favorevole a NRT ma non statisticamente significativo, qualità delle prove alta	14 voti a favore del confronto, 2 non so, 1 astenuto, 1 né a favore né contro
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	Dal punto di vista del SSN perché i prodotti non sono rimborsabili	
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie</p> <p>Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ nessuno studio incluso 	Si veda Report di valutazione economica	
<p>Equità</p> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica (Lucherini et al.,2019) che valuta il potenziale impatto di prodotti contenenti nicotina (sigarette elettroniche, prodotti a base di tabacco senza fumo e NRT) sulla riduzione del danno nei Paesi che attuano politiche di controllo del fumo, stratificato per livelli socio-economico (SES). La RS ha incluso 54 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti (n=35). Tredici studi hanno coinvolto una popolazione di età compresa tra 10 e 20 anni.</p> <p>Le prove disponibili sul potenziale impatto dei prodotti contenenti nicotina per ridurre le disuguaglianze sono piuttosto inconsistenti. La RS riporta un impatto potenzialmente positivo solo per i prodotti a tabacco senza fumo per i quali viene riportato un maggiore uso nei gruppi a basso SES rispetto ai gruppi ad alto SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Lucherini M, Sarah Hill S, Smith K. Potential for non-combustible nicotine products to reduce socioeconomic inequalities in smoking: a systematic review and synthesis of best available evidence. BMC Public Health. 2019;19: 1469.</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 3 revisioni sistematiche, uno studio cross-sectional ed uno studio qualitativo che valutano l'accettabilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Pound et al.,2021 ha valutato l'efficacia della sigaretta elettronica con nicotina rispetto all'NRT per la cessazione da fumo. Tra gli studi inclusi, quattro studi RCT hanno riportato dati sull'accettabilità degli interventi (Bullen et al 2013, Hajek et al 2019, Hatsukami et al 2020 e Lee et al 2018) usando scale differenti.</p> <p>Nello studio di Bullen et al. 2013, l'88% dei partecipanti trattati con sigaretta elettronica (n=230), ad un mese dal trattamento, era favorevole a raccomandare il trattamento ad un amico rispetto al 56% (n=130) dei partecipanti trattati con NRT (RR 1.58, 95% CI 1.40 to 1.78). Anche a 6 mesi di follow up la percentuale rimane alta nel gruppo trattato con sigaretta elettronica rispetto al gruppo di controllo (85% vs 50%, rispettivamente).</p> <p>Hajek et al. 2019 misura l'accettabilità della terapia con la scala di Likert (punteggio da 1 a 5, un punteggio più alto è associato ad una maggiore accettabilità). A 4 settimane dal "quit date", l'utilità delle sigarette elettroniche è stata valutata 4.3 (SD 0.9) mentre quella dell'NRT è stata 3.7 (SD 0.9), il gusto 3.5 (SD 1.3) per il Gruppo SE e 3.1 (SD 1.5) per NRT e la soddisfazione 2.7 (SD 1.1) per il Gruppo SE e 2.3 (SD 1.2), per l'NRT (MD 0.5 (0.3, 0.6).</p> <p>Hatsukami et al. 2020, ha valutato l'accettabilità della terapia misurando il livello di soddisfazione rispetto al prodotto, il benessere psicologico, il grado di godimento e la capacità di ridurre il craving. I partecipanti assegnati al Gruppo NRT hanno riportato una minore soddisfazione e minore benessere psicologico rispetto ai partecipanti assegnati al Gruppo SE.</p> <p>Lee et al 2019, ha valutato il livello di soddisfazione associato all'utilizzo delle diverse terapie, misurato con la scala di Likert (punteggio da 1-7, un punteggio più alto è associato ad una maggiore soddisfazione). In particolare, per le seguenti domande: 'Il prodotto è utile per smettere di fumare', 'Sono soddisfatto con il prodotto scelto per smettere di fumare', 'Raccomanderei il prodotto ad una persona che vuole smettere di fumare. I partecipanti assegnati alla SE hanno riportato un punteggio mediano pari a 6, 5.5 e 6, rispettivamente; i partecipanti del gruppo NRT hanno riportato un punteggio mediano pari a 5, 5 e 7, rispettivamente.</p>	

Czoli et al. 2017, ha condotto una revisione sistematica per indagare la percezione del rischio nei consumatori di prodotti di tabacco riscaldato. La revisione ha identificato 54 articoli con diverso disegno di studio, la maggioranza cross sectional e longitudinali; tra questi, in un solo studio i partecipanti ritengono che le sigarette elettroniche, rispetto a NRT, siano meno dannose, costino meno, provochino meno sensazioni fisiche negative, abbiano un sapore migliore, forniscano più soddisfazione e riducano maggiormente il desiderio, gli effetti negativi e lo stress.

Gentry et al 2018 ha condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle SE per la cessazione da fumo in persone vulnerabili (persone con patologie psichiatriche e senzatetto) e le barriere e le preferenze per il loro uso.

La revisione ha identificato 4 studi che riportano che la presenza di vapore nell'utilizzo della SE rispetto alla terapia con NRT può costituire sia una barriera sia un facilitatore. In tre studi l'evidenza è mista: alcuni soggetti lamentano che il vapore non è affatto simile alla sigaretta tradizionale, altri invece gradiscono questo effetto che mima quello della sigaretta. Inoltre in tutti e quattro gli studi i partecipanti erano molto più interessati alle e-sigarette, o alla sostituzione del fumo con un'abitudine alternativa, rispetto all'utilizzo di NRT (sia cerotti che farmaci).

Streck et al. 2021, uno studio cross-sectional condotto a Boston coinvolgendo 222 dipendenti da oppiacei e in trattamento con buprenorfina, ha valutato il livello di interesse verso la sigaretta elettronica e altri metodi per la cessazione del fumo e indagato i fattori associati all'uso della sigaretta elettronica. Per smetter di fumare l'83% dei partecipanti riporta di aver assunto NRT e il 71% SE. I partecipanti rispetto al futuro utilizzo, riportano un interesse nell'utilizzo di NRT del 71% e SE 44%. Gli autori concludono che le SE hanno un moderato livello di accettabilità.

Ford et al 2021. Esplora i fattori che influenzano l'aderenza tra donne in gravidanza arruolate in uno studio sperimentale per la cessazione da fumo. Le donne intervistate riportano che: (1) l'aderenza alla sigaretta elettronica per smettere di fumare è legata al benessere del nascituro, alla riduzione del danno e alla cessazione da fumo di sigaretta tradizionale; (2) la percezione di utilità sulla sigaretta elettronica è maggiore rispetto ai possibili effetti negativi, come dipendenza e sicurezza; (3) l'aderenza è legata a 4 fattori che agiscono come barriere e facilitatori come la disponibilità di risorse e supporto, e fattori ambientali e sociali; (4) la non aderenza è dovuta a malfunzionamenti del device, situazioni personali stress.

Bibliografia

-Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. *Tob Control*. 2017 Mar;26(e1):e49-e58.

-Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. *Nicotine Tob Res*. 2019 Apr 17;21(5):602-616.

-Ford A et al. A Qualitative Study of Factors Influencing Adherence among Pregnant Women Taking Part in a Trial of E-Cigarettes for Smoking Cessation. *International journal of environmental research and public health* 2021;18(2)

-Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, et al. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e044222. doi:10.1136/bmjopen-2020-044222

-Streck JM, Regan S, Neil J, Kalkhoran S, Gupta PS, Bearnot, B, et al. Interest in electronic cigarettes for smoking cessation among adults with OUD in buprenorphine treatment: A mixed-methods investigation. *Nicotine & tobacco research* 2021

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 revisioni sistematiche e due survey che valutano la fattibilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Kwon et al. 2020 cita due studi (Prochaska 2012, Chen 2015) basati sull'utilizzo di dati provenienti dai social media. Nel primo studio il 18% dei tweet dei medici inglesi riguardavano la promozione delle SE come strumento efficace per la cessazione da fumo. Il secondo studio riportava che gli utilizzatori della sigaretta elettronica in generale avevano opinioni positive riguardo all'effetto di cessazione (23,5% dei post totali di Instagram).</p> <p>Barret et al. 2021 include due studi che indicano che il personale delle farmacie è meno propenso a fornire consigli sull'uso della sigaretta elettronica. In uno studio, il 42% dei farmacisti di comunità riteneva che le sigarette elettroniche non potessero essere utilizzate per smettere di fumare.</p> <p>Campbell et al 2020 ha condotto una revisione sistematica che include cinque studi osservazionali che indagano i fattori che influenzano l'utilizzo delle sigarette elettroniche da parte delle donne in gravidanza. I risultati hanno evidenziato i seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la percezione del rischio: in tutti e cinque gli studi le donne ritenevano le sigarette elettroniche meno dannose del fumo di sigaretta, anche in termini di fumo passivo. In tre studi le donne riferivano preoccupazione per la salute del bambino a causa del fumo della sigaretta elettronica e percepivano la sigaretta elettronica come un prodotto "nuovo" e quindi poco testato. - il parere dei professionisti sanitari: in quattro studi le donne hanno riportato che i professionisti sanitari non approvavano l'utilizzo delle sigarette elettroniche durante la gravidanza, al contrario in due studi hanno riportato che i loro medici consigliavano l'utilizzo della sigaretta elettronica. - il consiglio di parenti e amici: due studi riportavano che parenti e amici incoraggiavano l'uso della sigaretta elettronica durante la gravidanza. <p>Erku et al. 2020, ha incluso sia studi qualitativi che quantitativi. La RS analizza le percezioni e i valori espressi da diversi professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, counselor) riguardo l'utilizzo della SE come mezzo per la cessazione da fumo. In particolare, tra gli studi quantitativi, viene riportata una percezione sull'efficacia della sigaretta elettronica che varia dal 10% al 86%. Tra gli studi qualitativi, viene riportata una scarsa conoscenza sui potenziali effetti sulla salute della sigaretta elettronica e uno scarso ruolo dei professionisti sanitari nel promuoverla.</p> <p>Salloum et al. 2021, ha condotto una survey, in Florida, coinvolgendo i medici di cure primarie per valutare le loro conoscenze/attitudini sulle sigarette elettroniche (SE) e il loro utilizzo come mezzo per la cessazione da fumo.</p> <p>In generale, le attitudini dei medici verso la SE non erano a favore del loro uso per la cessazione dal fumo. Circa la metà di loro riportava di essere in grado di suggerire ai loro pazienti eventuali benefici (45,4%) e danni (53,7%) delle SE. Il 56,5% dei medici intervistati ha indicato di non conoscere le linee guida di riferimento sull'uso delle SE.</p> <p>Brett et al 2020, ha condotto una survey online per valutare le percezioni rispetto all'utilizzo della SE, le attitudini e la pratica clinica di 506 professionisti sanitari inglesi coinvolti nella cura di pazienti con tumore.</p>	<p>Mancano dati riferibili al contesto italiano</p> <p>15 varia 1 non so</p>

	<p>Il 29% dei clinici (n=147) non raccomandava le SE per smettere di fumare, mentre circa il 51% (n=258) le raccomandava come misura di supporto per la cessazione da fumo. Il 20% (n=101) raccomandava la SE come sostituto parziale per la cessazione. Inoltre, il 57% degli intervistati riteneva di avere nozioni insufficienti e scarsa formazione (73%) per poter fornire sufficienti informazioni sull'utilizzo della SE e un ulteriore 36% (n=182) dichiarava di non conoscere l'efficacia di questo trattamento. I medici di medicina generale e le infermiere raccomandavano maggiormente le sigarette elettroniche ai pazienti con tumore rispetto ad altre figure professionali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Barrett R, Aldamkhi H. An Evaluation of the Knowledge and Perceptions of Pharmacy Staff and Pre-Registration Students of E-Cigarettes Use: A Systematic Review. <i>Tob Use Insights</i>. 2021 Jun 14;14:1179173X211016867.</p> <p>-Brett J et al. Electronic cigarettes as a smoking cessation aid for patients with cancer: beliefs and behaviours of clinicians in the UK. <i>Oncology</i> 2020;10(11)</p> <p>-Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2020 May 22;5(5):CD013629.</p> <p>-Erku, Daniel A, Gartner CE, Morphett, K, Steadman KJ. Beliefs and Self-reported Practices of Health Care Professionals Regarding Electronic Nicotine Delivery Systems: A Mixed-Methods Systematic Review and Synthesis. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2020;22(5):619-629</p> <p>-Kwon M, Park E. Perceptions and Sentiments About Electronic Cigarettes on Social Media Platforms: Systematic Review. <i>JMIR Public Health Surveill</i>. 2020 Jan 15;6(1):e13673</p> <p>-Salloum RG, LeLaurin JH, Lee Ji-Hyun, Lafata JE, Williams M, Wang Yu et al. Primary Care Physician Perspectives on Recommending E-cigarettes to Smokers: a Best-Worst Discrete Choice Experiment. <i>J Gen internal medicine</i> 2021;36(11):3353-3360</p>	
--	---	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderati	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

	Giudizi						
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Certezza delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	●	○	○	○

Conclusioni

Raccomandazione

Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionale contro l'intervento, basata su una qualità delle prove moderata]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Gli studi esaminati includono solo i fumatori di sigarette tradizionali, pertanto sono necessari studi indipendenti che considerino tra gli esiti anche l'assenza di consumo di nicotina (cessazione dell'uso della sigaretta elettronica).

Dovrebbero essere condotti studi indipendenti per la valutazione dell'efficacia e sicurezza della sigaretta elettronica, soprattutto studi longitudinali a lungo termine che specifichino il dosaggio, la modalità e la frequenza di consumo della sigaretta elettronica, nonché il tipo di setting e di counselling.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi che affrontino anche il tema della dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche studi che valutino in maniera opportuna la quantità di nicotina (variabile con questi devices) assunta dal consumatore, poiché questo può condizionare la risposta al trattamento con sostituti nicotinici o altro. Dovrebbero inoltre essere condotti studi volti a comprendere il grado di dipendenza dalla componente gestuale legata all'uso di questi sistemi di rilascio della nicotina.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto a terapia sostitutiva della nicotina (NRT)?

Autori: Vecchi S, Amato L.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sigaretta elettronica con nicotina	NRT	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)	

Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi)

4 ^{1,2,3} , ⁴	studi randomizzati	non importanti	non importante	non importante	non importanti	nessuno	183/1032 (17.7%)	92/892 (10.3%)	RR 1.53 (1.21 a 1.93)	55 più per 1.000 (da 22 più a 96 più)	⊕⊕⊕ ⊕ Alta
-----------------------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------------	-------------------	---------------------------------	---	------------------

Utilizzo del device/NRT a più di 6 mesi

2 ^{2,3}	studi randomizzati	serio ^a	molto serio ^b	non importante ^c	non importanti	nessuno	283/583 (48.5%)	75/463 (16.2%)	RR 2.66 (2.16 a 3.27)	269 più per 1.000 (da 188 più a 368 più)	⊕○○ ○ Molto bassa
------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------	---------	--------------------	-------------------	---------------------------------	--	-------------------------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

2 ^{1,4}	studi randomizzati	non importanti	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	114/260 (43.8%)	101/225 (44.9%)	RR 0.98 (0.80 a 1.19)	9 meno per 1.000 (da 90 meno a 85 più)	⊕⊕⊕ ○ Moderata
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--------------------	--------------------	---------------------------------	--	----------------------

Numero di persone con eventi avversi gravi

3 ^{1,2,4}	studi randomizzati	non importanti	non importante	non importante	non importanti	nessuno	51/616 (8.3%)	33/567 (5.8%)	RR 1.44 (0.94 a 2.19)	26 più per 1.000 (da 3 meno a 69 più)	⊕⊕⊕ ⊕ Alta
--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	------------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello poiché in uno studio rischio poco chiaro rispetto alla randomizzazione, alla allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento e per il reporting selettivo degli esiti
- Abbassato di due livelli per inconsistenza dei risultati, I²=98%
- Abbassato di un livello per bassa dimensione del campione

Bibliografia

- Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. *PeerJ* 2018;6(9):e5609

2. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *New England Journal of Medicine* 2019;380(7):629-37.
3. Russell C, McKeganey N, Katsampouris E, Satchwell A, Haseen F. A randomised community-based trial of a closed-system pod e-vapour product and nicotine replacement therapy for cigarette abstinence and reduction. Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) 2021 Annual Meeting February 24-27 2021 virtual;PH-353 p230
4. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37

Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica senza nicotina vs NRT)

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto a NRT?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	sigaretta elettronica senza nicotina
CONFRONTO:	NRT
ESITI PRINCIPALI:	-Numero di persone astinenti al follow-up (6 mesi) -Numero di persone con qualsiasi evento avverso
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con NRT	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica senza nicotina
Numero di persone astinenti al follow-up (6 mesi)	150 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^a	RR 0.76 (0.43 a 1.34)	Popolazione in studio	
				280 per 1.000	67 meno per 1.000 (160 meno a 95 più)

a. Abbassato di due livelli per numerosità del campione molto bassa

Bibliografia
Lee SH, Ahn SH, Cheong YS. Effect of electronic cigarettes on smoking reduction and cessation in Korean male smokers: a randomized controlled study. Journal of the American Board of Family Medicine 2019;32(4):567-74.

Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Varia ○ Non so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con NRT</th> <th>Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica senza nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone con qualsiasi evento avverso</td> <td rowspan="2">132 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa ^a</td> <td rowspan="2">RR 0.33 (0.12 a 0.87)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td>213 per 1.000</td> <td>143 meno per 1.000 (188 meno a 28 meno)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbassato di due livelli per numerosità del campione molto bassa</p> <p>Bibliografia Lee SH, Ahn SH, Cheong YS. Effect of electronic cigarettes on smoking reduction and cessation in Korean male smokers: a randomized controlled study. Journal of the American Board of Family Medicine 2019;32(4):567-74.</p>	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Rischio con NRT	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica senza nicotina	Numero di persone con qualsiasi evento avverso	132 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^a	RR 0.33 (0.12 a 0.87)	Popolazione in studio		213 per 1.000	143 meno per 1.000 (188 meno a 28 meno)	
Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up					Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)										
		Rischio con NRT	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica senza nicotina															
Numero di persone con qualsiasi evento avverso	132 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^a	RR 0.33 (0.12 a 0.87)	Popolazione in studio														
				213 per 1.000	143 meno per 1.000 (188 meno a 28 meno)													

Qualità delle prove
Quale è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni
---------	---------------------	----------------

		aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	La qualità delle prove è bassa per tutti gli esiti considerati	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità 	La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di nessuno studio rilevante	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so 	Un solo studio, pochi partecipanti, qualità delle prove bassa Numero di persone astinenti al follow-up: risultato a favore di NRT ma non statisticamente significativo Numero di persone con qualsiasi evento avverso: favorevole SE senza nicotina statisticamente significativo	
Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda Report di valutazione economica</p>	<p>Dal punto di vista del SSN perché i prodotti non sono rimborsabili</p>
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Si veda Report di valutazione economica</p>	
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ nessuno studio incluso 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica (Lucherini 2019) che valuta il potenziale impatto di prodotti contenenti nicotina (sigarette elettroniche, prodotti a base di tabacco senza fumo e NRT) sulla riduzione del danno nei paesi che attuano politiche di controllo del fumo, stratificato per livelli socio-economico (SES). La RS ha incluso 54 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti (n=35). Tredici studi hanno coinvolto una popolazione di età compresa tra 10 e 20 anni. Le prove disponibili sul potenziale impatto dei prodotti contenenti nicotina per ridurre le disuguaglianze sono piuttosto inconsistenti. La RS riporta un impatto potenzialmente positivo solo per i prodotti a tabacco senza fumo per i quali viene riportato un maggiore uso nei gruppi a basso SES rispetto ai gruppi ad alto SES.</p> <p>Bibliografia Lucherini M, Sarah Hill S, Smith K. Potential for non-combustible nicotine products to reduce socioeconomic inequalities in smoking: a systematic review and synthesis of best available evidence. BMC Public Health. 2019;19: 1469.</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 3 revisioni sistematiche, uno studio cross-sectional ed uno studio qualitativo che valutano l'accettabilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo. Pound 2021 ha valutato l'efficacia della sigaretta elettronica con nicotina rispetto all'NRT per la cessazione da fumo. Tra gli studi inclusi, quattro studi RCT hanno riportato dati sull'accettabilità degli interventi (Bullen et al 2013, Hajek et al 2019, Hatsukami et al 2020 e Lee et al 2018) usando scale differenti.</p> <p>Nello studio di Bullen et al. 2013, l'88% dei partecipanti trattati con sigaretta elettronica (n=230), ad un mese dal trattamento, era favorevole a raccomandare il trattamento ad un amico rispetto al 56% (n=130) dei partecipanti trattati con NRT (RR 1.58, 95% CI 1.40 to 1.78). Anche a 6 mesi di follow up la percentuale rimane alta nel gruppo trattato con sigaretta elettronica rispetto al gruppo di controllo (85% vs 50%, rispettivamente). Hajek et al. 2019 misura l'accettabilità della terapia con la scala di Likert (punteggio da 1 a 5, un punteggio più alto è associato ad una maggiore accettabilità). A 4 settimane dal "quit date", l'utilità delle sigarette elettroniche è stata valutata 4.3 (SD 0.9) mentre quella dell'NRT è stata 3.7 (SD 0.9), il gusto 3.5 (SD 1.3) per il Gruppo SE e 3.1 (SD 1.5) per NRT e la soddisfazione 2.7 (SD 1.1) per il Gruppo SE e 2.3 (SD 1.2), per l'NRT (MD 0.5 (0.3, 0.6).</p> <p>Hatsukami et al. 2020, ha valutato l'accettabilità della terapia misurando il livello di soddisfazione rispetto al prodotto, il benessere psicologico, il grado di godimento e la capacità di ridurre il craving. I partecipanti assegnati al Gruppo NRT hanno riportato una minore soddisfazione e minore benessere psicologico rispetto ai partecipanti assegnati al Gruppo SE.</p> <p>Lee et al 2019, ha valutato il livello di soddisfazione associato all'utilizzo delle diverse terapie, misurato con la scala di Likert (punteggio da 1-7, un punteggio più alto è associato ad una maggiore soddisfazione). In particolare, per le seguenti domande: 'Il prodotto è utile per smettere di fumare', 'Sono soddisfatto con il prodotto scelto per smettere di fumare', 'Raccomanderei il prodotto ad una persona che vuole smettere di fumare. I partecipanti assegnati alla SE hanno riportato un punteggio mediano pari a 6, 5.5 e 6, rispettivamente; i partecipanti del gruppo NRT hanno riportato un punteggio mediano pari a 5, 5 e 7, rispettivamente.</p> <p>Czoli et al. 2017, ha condotto una revisione sistematica per indagare la percezione del rischio nei consumatori di prodotti di tabacco riscaldato. La</p>	

	<p>revisione ha identificato 54 articoli con diverso disegno di studio, la maggioranza cross sectional e longitudinali; tra questi, in un solo studio i partecipanti ritengono che le sigarette elettroniche, rispetto a NRT, siano meno dannose, costino meno, provochino meno sensazioni fisiche negative, abbiano un sapore migliore, forniscano più soddisfazione e riducano maggiormente il desiderio, gli affetti negativi e lo stress.</p> <p>Gentry et al 2018 ha condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle SE per la cessazione da fumo in persone vulnerabili (persone con patologie psichiatriche e senz'altro) e le barriere e le preferenze per il loro uso.</p> <p>La revisione ha identificato 4 studi che riportano che la presenza di vapore nell'utilizzo della SE rispetto alla terapia con NRT può costituire sia una barriera sia un facilitatore. In tre studi l'evidenza è mista: alcuni soggetti lamentano che il vapore non è affatto simile alla sigaretta tradizionale, altri invece gradiscono questo effetto che mima quello della sigaretta. Inoltre in tutti e quattro gli studi i partecipanti erano molto più interessati alle e-sigarette, o alla sostituzione del fumo con un'abitudine alternativa, rispetto all'utilizzo di NRT (sia cerotti che farmaci).</p> <p>Streck et al. 2021, uno studio cross-sectional condotto a Boston coinvolgendo 222 dipendenti da oppiacei e in trattamento con buprenorfina, ha valutato il livello di interesse verso la sigaretta elettronica e altri metodi per la cessazione del fumo e indagato i fattori associati all'uso della sigaretta elettronica. Per smetter di fumare l'83% dei partecipanti riporta di aver assunto NRT e il 71% SE. I partecipanti rispetto al futuro utilizzo, riportano un interesse nell'utilizzo di NRT del 71% e SE 44%. Gli autori concludono che le SE hanno un moderato livello di accettabilità.</p> <p>Ford et al 2021. Esplora i fattori che influenzano l'aderenza tra donne in gravidanza arruolate in uno studio sperimentale per la cessazione da fumo. Le donne intervistate riportano che: (1) l'aderenza alla sigaretta elettronica per smettere di fumare è legata al benessere del nascituro, alla riduzione del danno e alla cessazione da fumo di sigaretta tradizionale; (2) la percezione di utilità sulla sigaretta elettronica è maggiore rispetto ai possibili effetti negativi, come dipendenza e sicurezza; (3) l'aderenza è legata a 4 fattori che agiscono come barriere e facilitatori come la disponibilità di risorse e supporto, e fattori ambientali e sociali; (4) la non aderenza è dovuta a malfunzionamenti del device, situazioni personali stress.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, et al. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e044222. doi:10.1136/bmjopen-2020-044222</p> <p>Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. <i>Tob Control</i>. 2017 Mar;26(e1):e49-e58.</p> <p>Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. <i>Nicotine Tob Res</i>. 2019 Apr 17;21(5):602-616.</p> <p>Streck JM, Regan S, Neil J, Kalkhoran S, Gupta PS, Bearnot, B, et al. Interest in electronic cigarettes for smoking cessation among adults with OUD in buprenorphine treatment: A mixed-methods investigation. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2021</p> <p>Ford A et al. A Qualitative Study of Factors Influencing Adherence among Pregnant Women Taking Part in a Trial of E-Cigarettes for Smoking Cessation. <i>International journal of environmental research and public health</i> 2021;18(2)</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni</p>

		aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ● Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 revisioni sistematiche e due survey che valutano la fattibilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Kwon et al. 2020 cita due studi (Prochaska 2012, Chen 2015) basati sull'utilizzo di dati provenienti dai social media. Nel primo studio il 18% dei tweet dei medici inglesi riguardavano la promozione delle SE come strumento efficace per la cessazione da fumo. Il secondo studio riportava che gli utilizzatori della sigaretta elettronica in generale avevano opinioni positive riguardo all'effetto di cessazione (23,5% dei post totali di Instagram).</p> <p>Barret et al. 2021 include due studi che indicano che il personale delle farmacie è meno propenso a fornire consigli sull'uso della sigaretta elettronica. In uno studio, il 42% dei farmacisti di comunità riteneva che le sigarette elettroniche non potessero essere utilizzate per smettere di fumare.</p> <p>Campbell et al 2020 ha condotto una revisione sistematica che include cinque studi osservazionali che indagano i fattori che influenzano l'utilizzo delle sigarette elettroniche da parte delle donne in gravidanza. I risultati hanno evidenziato i seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la percezione del rischio: in tutti e cinque gli studi le donne ritenevano le sigarette elettroniche meno dannose del fumo di sigaretta, anche in termini di fumo passivo. In tre studi le donne riferivano preoccupazione per la salute del bambino a causa del fumo della sigaretta elettronica e percepivano la sigaretta elettronica come un prodotto “nuovo” e quindi poco testato. - il parere dei professionisti sanitari: in quattro studi le donne hanno riportato che i professionisti sanitari non approvavano l'utilizzo delle sigarette elettroniche durante la gravidanza, al contrario in due studi hanno riportato che i loro medici consigliavano l'utilizzo della sigaretta elettronica. - il consiglio di parenti e amici: due studi riportavano che parenti e amici incoraggiavano l'uso della sigaretta elettronica durante la gravidanza. <p>Erku et al. 2020, ha incluso sia studi qualitativi che quantitativi. La RS analizza le percezioni e i valori espressi da diversi professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, counselor) riguardo l'utilizzo della SE come mezzo per la cessazione da fumo. In particolare, tra gli studi quantitativi, viene riportata una percezione sull'efficacia della sigaretta elettronica che varia dal 10% al 86%. Tra gli studi qualitativi, viene riportata una scarsa conoscenza sui potenziali effetti sulla salute della sigaretta elettronica e uno scarso ruolo dei professionisti sanitari nel promuoverla.</p> <p>Salloum et al. 2021, ha condotto una survey, in Florida, coinvolgendo i medici di cure primarie per valutare le loro conoscenze/attitudini sulle sigarette elettroniche (SE) e il loro utilizzo come mezzo per la cessazione da fumo.</p> <p>In generale, le attitudini dei medici verso la SE non erano a favore del loro uso per la cessazione dal fumo. Circa la metà di loro riportava di essere in grado di suggerire ai loro pazienti eventuali benefici (45,4%) e danni (53,7%) delle SE. Il 56,5% dei medici intervistati ha indicato di non conoscere le linee guida di riferimento sull'uso delle SE.</p> <p>Brett et al 2020, ha condotto una survey online per valutare le percezioni rispetto all'utilizzo della SE, le attitudini e la pratica clinica di 506 professionisti sanitari inglesi coinvolti nella cura di pazienti con tumore. Il 29% dei clinici (n=147) non raccomandava le SE per smettere di fumare, mentre circa il 51% (n=258) le raccomandava come misura di supporto per la cessazione da fumo. Il 20% (n=101) raccomandava la SE come sostituto parziale per la cessazione. Inoltre, il 57% degli intervistati riteneva di avere nozioni insufficienti e scarsa formazione (73%) per poter fornire sufficienti informazioni sull'utilizzo della SE e un ulteriore 36% (n=182) dichiarava di non conoscere l'efficacia di questo trattamento. I medici di medicina generale e le infermiere raccomandavano maggiormente le sigarette elettroniche ai pazienti con tumore rispetto ad altre figure professionali.</p> <p>Bibliografia</p>	<p>15 varia, 1 non so mancano dati contesto italiano</p>

	<p>Kwon M, Park E. Perceptions and Sentiments About Electronic Cigarettes on Social Media Platforms: Systematic Review. JMIR Public Health Surveill. 2020 Jan 15;6(1):e13673.</p> <p>Barrett R, Aldamkhi H. An Evaluation of the Knowledge and Perceptions of Pharmacy Staff and Pre-Registration Students of E-Cigarettes Use: A Systematic Review. Tob Use Insights. 2021 Jun 14;14:1179173X211016867.</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 22;5(5):CD013629.</p> <p>Erku, Daniel A, Gartner CE, Morphett, K, Steadman KJ. Beliefs and Self-reported Practices of Health Care Professionals Regarding Electronic Nicotine Delivery Systems: A Mixed-Methods Systematic Review and Synthesis. Nicotine & tobacco research 2020;22(5):619-629</p> <p>Salloum RG, LeLaurin JH, Lee Ji-Hyun, Lafata JE, Williams M, Wang Yu et al. Primary Care Physician Perspectives on Recommending E-cigarettes to Smokers: a Best-Worst Discrete Choice Experiment. J Gen internal medicine 2021;36(11):3353-3360</p> <p>Brett J et al. Electronic cigarettes as a smoking cessation aid for patients with cancer: beliefs and behaviours of clinicians in the UK. Oncology 2020;10(11):</p>	
--	---	--

Sintesi dei giudizi

	Giudizi						
Priorità del problema	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante e incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilment e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilment e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilment e a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né	Probabilment e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso

	Giudizi						
			P intervento	o			
Equità	Ridotta	Probabilment e ridotta	Probabilment e nessun impatto	Probabilment e aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Vari a	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento o	Raccomandazione condizionale contro l'intervento •	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto o	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento o	Forte raccomandazione a favore dell'intervento o
--	--	--	--	---

Conclusioni

Raccomandazione

Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina (NRT) [Raccomandazione condizionale contro l'intervento, basata su una qualità delle prove bassa]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere inoltre condotti studi che affrontino anche il tema della dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche studi che valutino in maniera opportuna la quantità di nicotina (variabile con questi devices) assunta dal consumatore, poiché questo può condizionare la risposta al trattamento con sostituti nicotinici o altro. Dovrebbero inoltre essere condotti studi volti a comprendere il grado di dipendenza dalla componente gestuale legata all'uso di questi sistemi di rilascio della nicotina.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto a terapia sostitutiva della nicotina (NRT)?

Autori: Vecchi S, Amato L.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sigaretta elettronica senza nicotina	NRT	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)	

Numero di persone astinenti al follow-up (6 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	16/75 (21.3%)	21/75 (28.0%)	RR 0.76 (0.43 a 1.34)	67 meno per 1.000 (da 160 meno a 95 più)	⊕⊕○ ○ Bassa
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	-------------------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^a	nessuno	5/71 (7.0%)	13/61 (21.3%)	RR 0.33 (0.12 a 0.87)	143 meno per 1.000 (da 188 meno a 28 meno)	⊕⊕○ ○ Bassa
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-------------	---------------	---------------------------------	--	-------------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Abbassato di due livelli per numerosità del campione molto bassa

Bibliografia

- Lee SH, Ahn SH, Cheong YS. Effect of electronic cigarettes on smoking reduction and cessation in Korean male smokers: a randomized controlled study. *Journal of the American Board of Family Medicine* 2019;32(4):567-74.

Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina vs vareniclina)

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla Vareniclina?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	sigaretta elettronica con nicotina
CONFRONTO:	vareniclina
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti (follow up 24 mesi); Numero di persone con eventi avversi gravi (12 settimane)
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Esiti</th> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">N° dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Qualità delle prove</th> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Rischio con vareniclina</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Numero di persone astinenti (follow up 24 mesi)</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">54 (1 RCT)¹</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">⊕○○○ Molto bassa a,b,c</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">RR 0.31 (0.11 a 0.82)</td> <td colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #d3d3d3;">481 per 1.000</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">332 meno per 1.000 (429 meno a 87 meno)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note</p> <p>Abbassato di due livelli perché lo studio è a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione. l'allocazione dei partecipanti ai bracci di trattamento, per dati degli esiti incompleti e reporting selettivo</p> <p>Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa</p> <p>Solo abstract e poster. Due diversi dati presentati per il tasso di cessazione nel braccio EC (nessuna differenza in quelli presentati nel braccio vareniclina) tra abstract e poster.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Abdelrasoul M, Skliros N, Katsi V, et al. Smoking cessation rates with varenicline and electronic cigarettes in relapsed smokers with a history of acute coronary syndrome. European Heart Journal 2018;39(Suppl_1):242</p>	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Rischio con vareniclina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina	Numero di persone astinenti (follow up 24 mesi)	54 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa a,b,c	RR 0.31 (0.11 a 0.82)	Popolazione in studio						481 per 1.000	332 meno per 1.000 (429 meno a 87 meno)	
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up					Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)														
		Rischio con vareniclina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina																			
Numero di persone astinenti (follow up 24 mesi)	54 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa a,b,c	RR 0.31 (0.11 a 0.82)	Popolazione in studio																		
				481 per 1.000	332 meno per 1.000 (429 meno a 87 meno)																	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																						
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Esiti</th> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">N° dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Qualità delle prove</th> <th rowspan="2" style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Rischio con vareniclina</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Numero di persone con eventi avversi gravi (12 settimane)</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">54 (1 RCT)¹</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">⊕○○○ Molto bassa a,b,c</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">non stimabile</td> <td colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #d3d3d3;">0 per 1.000</td> <td style="background-color: #d3d3d3;">0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Rischio con vareniclina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina	Numero di persone con eventi avversi gravi (12 settimane)	54 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa a,b,c	non stimabile	Popolazione in studio						0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)	
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up					Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)														
		Rischio con vareniclina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina																			
Numero di persone con eventi avversi gravi (12 settimane)	54 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa a,b,c	non stimabile	Popolazione in studio																		
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)																	

	<p>a. Abbassato di due livelli perché lo studio è a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione. L'allocazione dei partecipanti ai bracci di trattamento, per dati degli esiti incompleti e reporting selettivo</p> <p>b. Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa</p> <p>c. Solo abstract e poster. Due diversi dati presentati per il tasso di cessazione nel braccio EC (nessuna differenza in quelli presentati nel braccio varenicline) tra abstract e poster.</p> <p>1. Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Abdelrasoul M, Skliros N, Katsi V, et al. Smoking cessation rates with varenicline and electronic cigarettes in relapsed smokers with a history of acute coronary syndrome. <i>European Heart Journal</i> 2018;39(Suppl_1):242</p> <p>Dati aggiuntivi</p> <p>Uno studio (Ioakeimidis et al., 2018), 54 partecipanti, ha considerato gli eventi avversi gravi e non ha rilevato nessun evento in entrambi i gruppi</p>	
--	--	--

Qualità delle prove
 Quale è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove è molto bassa per entrambi gli esiti considerati</p>	

Valori
 C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza variabilità ○ Possibile importante incertezza variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza variabilità ○ Nessuna incertezza variabilità 	<p>La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di nessuno studio rilevante</p>	

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so 	<p>Un solo studio, pochi partecipanti, qualità delle prove molto bassa per entrambi gli esiti</p> <p>Numero di persone astinenti al follow-up: a favore della vareniclina</p> <p>Nessun evento avverso grave riportato</p>	
<p>Risorse necessarie</p> <p>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>si veda Report di valutazione economica</p>	<p>Dal punto di vista del SSN perché i prodotti non sono rimborsabili</p>
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie</p> <p>Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>si veda Report di valutazione economica</p>	

Costo efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ nessuno studio incluso 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica (Lucherini et al.,2019) che valuta il potenziale impatto di prodotti contenenti nicotina (sigarette elettroniche, prodotti a base di tabacco senza fumo e NRT) sulla riduzione del danno nei paesi che attuano politiche di controllo del fumo, stratificato per livelli socio-economico (SES). La RS ha incluso 54 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti (n=35). Tredici studi hanno coinvolto una popolazione di età compresa tra 10 e 20 anni.</p> <p>Le prove disponibili sul potenziale impatto dei prodotti contenenti nicotina per ridurre le disuguaglianze sono piuttosto inconsistenti. La RS riporta un impatto potenzialmente positivo solo per i prodotti a tabacco senza fumo per i quali viene riportato un maggiore uso nei gruppi a basso SES rispetto ai gruppi ad alto SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Lucherini M, Sarah Hill S, Smith K. Potential for non-combustible nicotine products to reduce socioeconomic inequalities in smoking: a systematic review and synthesis of best available evidence. BMC Public Health. 2019;19: 1469.</p>	
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 3 revisioni sistematiche, uno studio cross-sectional ed uno studio qualitativo che valutano l'accettabilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Pound et al., 2021 ha valutato l'efficacia della sigaretta elettronica con nicotina rispetto all'NRT per la cessazione da fumo. Tra gli studi inclusi, quattro studi RCT hanno riportato dati sull'accettabilità degli interventi (Bullen et al 2013, Hajek et al 2019, Hatsukami et al 2020 e Lee et al 2018) usando scale differenti.</p> <p>Nello studio di Bullen et al., 2013, l'88% dei partecipanti trattati con sigaretta elettronica (n=230), ad un mese dal trattamento, era favorevole a raccomandare il trattamento ad un amico rispetto al 56% (n=130) dei partecipanti trattati con NRT (RR 1.58, 95% CI 1.40 to 1.78). Anche a 6 mesi di follow up la percentuale rimane alta nel gruppo trattato con sigaretta elettronica rispetto al gruppo di controllo (85% vs 50%, rispettivamente).</p> <p>Hajek et al. 2019 misura l'accettabilità della terapia con la scala di Likert (punteggio da 1 a 5, un punteggio più alto è associato ad una maggiore accettabilità). A 4 settimane dal "quit date", l'utilità delle sigarette elettroniche è stata valutata 4.3 (SD 0.9) mentre quella dell'NRT è stata 3.7 (SD 0.9), il gusto 3.5 (SD 1.3) per il Gruppo SE e 3.1 (SD 1.5) per NRT e la soddisfazione 2.7 (SD 1.1) per il Gruppo SE e 2.3 (SD 1.2), per l'NRT (MD 0.5 (0.3, 0.6).</p> <p>Hatsukami et al., 2020, ha valutato l'accettabilità della terapia misurando il livello di soddisfazione rispetto al prodotto, il benessere psicologico, il grado di godimento e la capacità di ridurre il craving. I partecipanti assegnati al Gruppo NRT hanno riportato una minore soddisfazione e minore benessere psicologico rispetto ai partecipanti assegnati al Gruppo SE.</p> <p>Lee et al., 2019, ha valutato il livello di soddisfazione associato all'utilizzo delle diverse terapie, misurato con la scala di Likert (punteggio da 1-7, un punteggio più alto è associato ad una maggiore soddisfazione). In particolare, per le seguenti domande: 'Il prodotto è utile per smettere di fumare', 'Sono soddisfatto con il prodotto scelto per smettere di fumare', 'Raccomanderei il prodotto ad una persona che vuole smettere di fumare'. I partecipanti assegnati alla SE hanno riportato un punteggio mediano pari a 6, 5.5 e 6, rispettivamente; i partecipanti del gruppo NRT hanno riportato un punteggio mediano pari a 5, 5 e 7, rispettivamente.</p> <p>Czoli et al., 2017, ha condotto una revisione sistematica per indagare la percezione del rischio nei consumatori di prodotti di tabacco riscaldato. La revisione ha identificato 54 articoli con diverso disegno di studio, la maggioranza cross sectional e longitudinali; tra questi, in un solo studio i partecipanti ritengono che le sigarette elettroniche, rispetto a NRT, siano meno dannose, costino meno, provochino meno sensazioni fisiche negative, abbiano un sapore migliore, forniscano più soddisfazione e riducano maggiormente il desiderio, gli affetti negativi e lo stress.</p> <p>Gentry et al., 2018 ha condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle SE per la cessazione da fumo in persone vulnerabili (persone con patologie psichiatriche e senz'altro) e le barriere e le preferenze per il loro uso.</p> <p>La revisione ha identificato 4 studi che riportano che la presenza di vapore nell'utilizzo della SE rispetto alla terapia con NRT può costituire sia una barriera sia un facilitatore. In tre studi l'evidenza è mista: alcuni soggetti lamentano che il vapore non è affatto simile alla sigaretta tradizionale, altri invece gradiscono questo effetto che mima quello della sigaretta. Inoltre in tutti e quattro gli studi i partecipanti erano molto più interessati alle e-sigarette, o alla sostituzione del fumo con un'abitudine alternativa, rispetto all'utilizzo di NRT (sia cerotti che farmaci).</p> <p>Streck et al., 2021, uno studio cross-sectional condotto a Boston coinvolgendo 222 dipendenti da oppiacei e in trattamento con buprenorfina, ha valutato il livello di interesse verso la sigaretta elettronica e altri metodi per la cessazione del fumo e indagato i fattori associati all'uso della sigaretta elettronica. Per smettere di fumare l'83% dei partecipanti riporta di aver assunto NRT e il 71%</p>	
---	---	--

	<p>SE. I partecipanti rispetto al futuro utilizzo, riportano un interesse nell'utilizzo di NRT del 71% e SE 44%. Gli autori concludono che le SE hanno un moderato livello di accettabilità.</p> <p>Ford et al 2021. Esplora i fattori che influenzano l'aderenza tra donne in gravidanza arruolate in uno studio sperimentale per la cessazione da fumo. Le donne intervistate riportano che: (1) l'aderenza alla sigaretta elettronica per smettere di fumare è legata al benessere del nascituro, alla riduzione del danno e alla cessazione da fumo di sigaretta tradizionale; (2) la percezione di utilità sulla sigaretta elettronica è maggiore rispetto ai possibili effetti negativi, come dipendenza e sicurezza; (3) l'aderenza è legata a 4 fattori che agiscono come barriere e facilitatori come la disponibilità di risorse e supporto, e fattori ambientali e sociali; (4) la non aderenza è dovuta a malfunzionamenti del device, situazioni personali stress.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. <i>Tob Control.</i> 2017 Mar;26(e1):e49-e58.</p> <p>Ford A et al. A Qualitative Study of Factors Influencing Adherence among Pregnant Women Taking Part in a Trial of E-Cigarettes for Smoking Cessation. <i>International journal of environmental research and public health</i> 2021;18(2)</p> <p>Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. <i>Nicotine Tob Res.</i> 2019 Apr 17;21(5):602-616.</p> <p>Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, et al. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e044222. doi:10.1136/bmjopen-2020-044222</p> <p>Streck JM, Regan S, Neil J, Kalkhoran S, Gupta PS, Bearnot, B, et al. Interest in electronic cigarettes for smoking cessation among adults with OUD in buprenorphine treatment: A mixed-methods investigation. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2021</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ● Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 revisioni sistematiche e due survey che valutano la fattibilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Kwon et al. 2020 cita due studi (Prochaska 2012, Chen 2015) basati sull'utilizzo di dati provenienti dai social media. Nel primo studio il 18% dei tweet dei medici inglesi riguardavano la promozione delle SE come strumento efficace per la cessazione da fumo. Il secondo studio riportava che gli utilizzatori della sigaretta elettronica in generale avevano opinioni positive riguardo all'effetto di cessazione (23,5% dei post totali di Instagram).</p> <p>Barret et al. 2021 include due studi che indicano che il personale delle farmacie è meno propenso a fornire consigli sull'uso della sigaretta elettronica. In uno studio, il 42% dei farmacisti di comunità riteneva che le sigarette elettroniche non potessero essere utilizzate per smettere di fumare.</p>	<p>Giudizi del panel:15 varia, 1 non so</p> <p>Mancano dati nel contesto italiano</p>

Campbell et al 2020 ha condotto una revisione sistematica che include cinque studi osservazionali che indagano i fattori che influenzano l'utilizzo delle sigarette elettroniche da parte delle donne in gravidanza. I risultati hanno evidenziato i seguenti fattori:

- la percezione del rischio: in tutti e cinque gli studi le donne ritenevano le sigarette elettroniche meno dannose del fumo di sigaretta, anche in termini di fumo passivo. In tre studi le donne riferivano preoccupazione per la salute del bambino a causa del fumo della sigaretta elettronica e percepivano la sigaretta elettronica come un prodotto "nuovo" e quindi poco testato.

- il parere dei professionisti sanitari: in quattro studi le donne hanno riportato che i professionisti sanitari non approvavano l'utilizzo delle sigarette elettroniche durante la gravidanza, al contrario in due studi hanno riportato che i loro medici consigliavano l'utilizzo della sigaretta elettronica.

- il consiglio di parenti e amici: due studi riportavano che parenti e amici incoraggiavano l'uso della sigaretta elettronica durante la gravidanza.

Erku et al. 2020, ha incluso sia studi qualitativi che quantitativi. La RS analizza le percezioni e i valori espressi da diversi professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, counselor) riguardo l'utilizzo della SE come mezzo per la cessazione da fumo. In particolare, tra gli studi quantitativi, viene riportata una percezione sull'efficacia della sigaretta elettronica che varia dal 10% al 86%. Tra gli studi qualitativi, viene riportata una scarsa conoscenza sui potenziali effetti sulla salute della sigaretta elettronica e uno scarso ruolo dei professionisti sanitari nel promuoverla.

Salloum et al. 2021, ha condotto una survey, in Florida, coinvolgendo i medici di cure primarie per valutare le loro conoscenze/attitudini sulle sigarette elettroniche (SE) e il loro utilizzo come mezzo per la cessazione da fumo.

In generale, le attitudini dei medici verso la SE non erano a favore del loro uso per la cessazione dal fumo. Circa la metà di loro riportava di essere in grado di suggerire ai loro pazienti eventuali benefici (45,4%) e danni (53,7%) delle SE. Il 56,5% dei medici intervistati ha indicato di non conoscere le linee guida di riferimento sull'uso delle SE.

Brett et al 2020, ha condotto una survey online per valutare le percezioni rispetto all'utilizzo della SE, le attitudini e la pratica clinica di 506 professionisti sanitari inglesi coinvolti nella cura di pazienti con tumore.

Il 29% dei clinici (n=147) non raccomandava le SE per smettere di fumare, mentre circa il 51% (n=258) le raccomandava come misura di supporto per la cessazione da fumo. Il 20% (n=101) raccomandava la SE come sostituto parziale per la cessazione. Inoltre, il 57% degli intervistati riteneva di avere nozioni insufficienti e scarsa formazione (73%) per poter fornire sufficienti informazioni sull'utilizzo della SE e un ulteriore 36% (n=182) dichiarava di non conoscere l'efficacia di questo trattamento. I medici di medicina generale e le infermiere raccomandavano maggiormente le sigarette elettroniche ai pazienti con tumore rispetto ad altre figure professionali.

Bibliografia

Kwon M, Park E. Perceptions and Sentiments About Electronic Cigarettes on Social Media Platforms: Systematic Review. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Jan 15;6(1):e13673.

Barrett R, Aldamkhi H. An Evaluation of the Knowledge and Perceptions of Pharmacy Staff and Pre-Registration Students of E-Cigarettes Use: A Systematic Review. *Tob Use Insights.* 2021 Jun 14;14:1179173X211016867.

Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 22;5(5):CD013629.

Erku, Daniel A, Gartner CE, Morphett, K, Steadman KJ. Beliefs and Self-reported Practices of Health Care Professionals Regarding Electronic Nicotine

	<p>Delivery Systems: A Mixed-Methods Systematic Review and Synthesis. Nicotine & tobacco research 2020;22(5):619-629</p> <p>Salloum RG, LeLaurin JH, Lee Ji-Hyun, Lafata JE, Williams M, Wang Yu et al. Primary Care Physician Perspectives on Recommending E-cigarettes to Smokers: a Best-Worst Discrete Choice Experiment. J Gen internal medicine 2021;36(11):3353-3360</p> <p>Brett J et al. Electronic cigarettes as a smoking cessation aid for patients with cancer: beliefs and behaviours of clinicians in the UK. Oncology 2020;10(11):</p>	
--	--	--

Sintesi dei giudizi

		Giudizi						
Priorità del problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì			Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi			Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti			Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta				Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità				
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento		Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi		Varia	Non so
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta				Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento		Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente e ridotta	Probabilmente e nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata		Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente e no	Probabilmente sì	Sì			Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente e no	Probabilmente sì	Sì			Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Forte raccomandazione a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	--	--	---

Conclusioni

Raccomandazione

Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto a Vareniclina [Raccomandazione condizionale contro l'intervento, basata su una qualità delle prove molto bassa]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Sono necessari studi controllati randomizzati indipendenti che confrontino sigaretta elettronica con nicotina e vareniclina.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi che affrontino anche il tema della dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche studi che valutino in maniera opportuna la quantità di nicotina (variabile con questi devices) assunta dal consumatore, poiché questo può condizionare la risposta al trattamento con sostituti nicotinici o altro. Dovrebbero inoltre essere condotti studi volti a comprendere il grado di dipendenza dalla componente gestuale legata all'uso di questi sistemi di rilascio della nicotina.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla vareniclina?

Autori: Vecchi S, Amato L.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischi o di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sigaretta elettronica con nicotina	vareniclina	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)	

Numero di persone astinenti (follow up 24 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^c	4/27 (14.8%)	13/27 (48.1%)	RR 0.31 (0.11 a 0.82)	332 meno per 1.000 (da 429 meno a 87 meno)	⊕○○○ Molto bassa
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------------	--	--------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------

Numero di persone con eventi avversi gravi (12 settimane)

1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	bias di pubblicazione fortemente sospetto ^c	0/27 (0.0%)	0/27 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ Molto bassa
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------------	--	-------------	-------------	---------------	--	---------------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di due livelli perché lo studio è a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione. l'allocazione dei partecipanti ai bracci di trattamento, per dati degli esiti incompleti e reporting selettivo
- Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa
- Solo abstract e poster. Due diversi dati presentati per il tasso di cessazione nel braccio EC (nessuna differenza in quelli presentati nel braccio vareniclina) tra abstract e poster.

Bibliografia

- Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Abdelrasoul M, Skliros N, Katsi V, et al. Smoking cessation rates with varenicline and electronic cigarettes in relapsed smokers with a history of acute coronary syndrome. European Heart Journal 2018;39(Suppl_1):242

Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina vs sigaretta elettronica senza nicotina)

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla sigaretta elettronica senza nicotina?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	sigaretta elettronica con nicotina
CONFRONTO:	sigaretta elettronica senza nicotina
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi); Utilizzo del device a più di 6 mesi; Numero di persone con qualsiasi evento avverso; Numero di persone con eventi avversi gravi;
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non 	so	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
		Rischio con la sigaretta elettronica senza nicotina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina				
		Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi)	1447 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	RR 1.94 (1.21 a 3.13)	Popolazione in studio 44 per 1.000	
		Utilizzo del device a più di 6 mesi	399 (2 RCT) ^{2,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{b, c}	RR 1.18 (0.91 a 1.54)	Popolazione in studio 363 per 1.000	
						41 più per 1.000 (9 più a 94 più)	
						65 più per 1.000 (33 meno a 196 più)	
<p>a. Abbassato di un livello perché due studi a rischio poco chiaro per il reporting selettivo dei dati</p> <p>b. Abbassato di un livello perché uno studio ad alto rischio di distorsione per dati degli esiti incompleti</p> <p>c. Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa</p> <p>Dati aggiuntivi</p> <p>Uno studio [1], 141 partecipanti, ha fornito dati sulla frequenza cardiaca trovando una maggiore diminuzione della frequenza cardiaca nel braccio SE con nicotina (MD -2,80, IC 95% da -3,86 a -1,74)</p> <p>Lo stesso studio non ha riscontrato differenze nella variazione della pressione arteriosa sistolica tra i bracci SE con nicotina e SE senza nicotina (MD 0,60, IC 95% da -0,99 a 2,19) mentre ha riportato un aumento di ossido nitrico esalato (FeNO), indicatore di funzionalità polmonare, nel gruppo SE con nicotina rispetto al gruppo SE senza nicotina (MD 2,35, IC 95% da 1,78 a 2,92). Non è stata trovata alcuna differenza tra i due gruppi per FEV1, FVC o FEV1/FVC</p> <p>Bibliografia</p> <p>Caponnetto P, Maglia M, Polosa R. Efficacy of smoking cessation with varenicline plus counselling for e-cigarettes users (VAREVAPE): a protocol for a randomized controlled trial. Contemporary Clinical Trials Communications 2019;15:100412</p> <p>Cobb CO, Foulds J, Yen M-S, Veldheer S, Lopez AA, Yingst JM et al. Effect of an electronic nicotine delivery system with 0, 8, or 36 mg/mL liquid nicotine versus a cigarette substitute on tobacco-related toxicant exposure: a four-arm, parallel-group, randomised, controlled trial. Lancet Respiratory Medicine April 2021;9(8):840-50</p>							
<p>Caponnetto P, Auditore R, Russo C, Cappello GC, Polosa R. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. International Journal of Environmental Research and Public Health 2013;10(2):446-61</p>							

	<p>Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54</p> <p>Lucchiarri C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. JMIR Research Protocols 2016;5(1):e21</p> <p>Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013;382(9905):1629-37</p> <p>Baldassarri SR, Bernstein SL, Chupp GL, Slade MD, Fucito LM, Toll BA. Electronic cigarettes for adults with tobacco dependence enrolled in a tobacco treatment program: a pilot study. Addictive Behaviors May 2018;80:1-5</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Varia ○ Non 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con la sigaretta elettronica senza nicotina</th> <th>Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone con qualsiasi evento avverso</td> <td rowspan="2">601 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2">RR 1.01 (0.91 a 1.11)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td>702 per 1.000</td> <td>7 più per 1.000 (63 meno a 77 più)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Numero di persone con eventi avversi gravi</td> <td rowspan="2">879 (5 RCT)^{1,2,3,4,5}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^b</td> <td rowspan="2">RR 0.74 (0.41 a 1.31)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td>57 per 1.000</td> <td>15 meno per 1.000 (33 meno a 18 più)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note</p> <p>Abbassato di un livello perché uno studio a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione, l'allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento e per dati degli esiti incompleti</p> <p>Abbassato di due livelli perché uno studio a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione, l'allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento e 2 studi per dati degli esiti incompleti; uno studio a rischio poco</p>	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Rischio con la sigaretta elettronica senza nicotina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina	Numero di persone con qualsiasi evento avverso	601 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	RR 1.01 (0.91 a 1.11)	Popolazione in studio		702 per 1.000	7 più per 1.000 (63 meno a 77 più)	Numero di persone con eventi avversi gravi	879 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^b	RR 0.74 (0.41 a 1.31)	Popolazione in studio		57 per 1.000	15 meno per 1.000 (33 meno a 18 più)	
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up					Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)																		
		Rischio con la sigaretta elettronica senza nicotina	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina																							
Numero di persone con qualsiasi evento avverso	601 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	RR 1.01 (0.91 a 1.11)	Popolazione in studio																						
				702 per 1.000	7 più per 1.000 (63 meno a 77 più)																					
Numero di persone con eventi avversi gravi	879 (5 RCT) ^{1,2,3,4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^b	RR 0.74 (0.41 a 1.31)	Popolazione in studio																						
				57 per 1.000	15 meno per 1.000 (33 meno a 18 più)																					

	<p>chiaro per la cecità dei partecipanti e del personale e a rischio alto per la cecità dei valutatori degli esiti</p> <p>Gli eventi avversi riportati erano: presenza o assenza di nausea, disturbi del sonno e irritazione della gola e della bocca, tosse e catarro</p> <p>Gli eventi avversi gravi riportati erano: presenza o assenza di respiro corto, respiro sibilante, depressione</p> <p>Bibliografia</p> <p>Cobb CO, Foulds J, Yen M-S, Veldheer S, Lopez AA, Yingst JM et al. Effect of an electronic nicotine delivery system with 0, 8, or 36 mg/mL liquid nicotine versus a cigarette substitute on tobacco-related toxicant exposure: a four-arm, parallel-group, randomised, controlled trial. <i>Lancet Respiratory Medicine</i> April 2021;9(8):840-50</p> <p>Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2020;324(18):1844-54</p> <p>Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2013;382(9905):1629-37</p> <p>Meier E, Wahlquist AE, Heckman BW, Cummings KM, Froeliger B, Carpenter MJ. A pilot randomized crossover trial of electronic cigarette sampling among smokers. <i>Nicotine & Tobacco Research</i> 2017;19(2):176-82</p> <p>George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD, et al. Cardiovascular effects of switching from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2019;74(25):3112-20.</p>	
--	--	--

Qualità delle prove
 Quale è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>La qualità delle prove è risultata moderata per il Numero di persone astinenti e Numero di persone con qualsiasi evento avverso; bassa in due esiti e bassa per Utilizzo del device a più di 6 mesi e Numero di persone con qualsiasi evento avverso</p>	

Valori
 C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<input type="radio"/> Importante incertezza variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza variabilità	<input type="radio"/> La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di nessuno studio rilevante	
---	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Favorisce confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<input type="radio"/> Numero di persone astinenti al follow up: favorevole SE senza nicotina, qualità delle prove moderata <input type="radio"/> Utilizzo del device a più di 6 mesi: favorevole alla SE senza nicotina, non statisticamente significativo, <input type="radio"/> Numero di persone con qualsiasi evento avverso: nessuna differenza, qualità delle prove moderata <input type="radio"/> Numero di persone con eventi avversi gravi: a favore SE senza nicotina, non statisticamente significativo, qualità delle prove bassa	

Risorse necessarie
 Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<input type="radio"/> Si veda report di valutazione economica	<input type="radio"/> La valutazione economica è relativa al SSN poiché i prodotti non sono rimborsabili

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie
 Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ nessuno studio incluso 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica (Lucherini 2019) che valuta il potenziale impatto di prodotti contenenti nicotina (sigarette elettroniche, prodotti a base di tabacco senza fumo e NRT) sulla riduzione del danno nei paesi che attuano politiche di controllo del fumo, stratificato per livelli socio-economico (SES). La RS ha incluso 54 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti (n=35). Tredici studi hanno coinvolto una popolazione di età compresa tra 10 e 20 anni.</p> <p>Le prove disponibili sul potenziale impatto dei prodotti contenenti nicotina per ridurre le disuguaglianze sono piuttosto inconsistenti. La RS riporta un impatto potenzialmente positivo solo per i prodotti a tabacco senza fumo per i quali viene riportato un maggiore uso nei gruppi a basso SES rispetto ai gruppi ad alto SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Lucherini M, Sarah Hill S, Smith K. Potential for non-combustible nicotine products to reduce socioeconomic inequalities in smoking: a systematic</p>	

	review and synthesis of best available evidence. BMC Public Health. 2019;19: 1469.	
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 3 revisioni sistematiche, uno studio cross-sectional ed uno studio qualitativo che valutano l'accettabilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Pound 2021 ha valutato l'efficacia della sigaretta elettronica con nicotina rispetto all'NRT per la cessazione da fumo. Tra gli studi inclusi, quattro studi RCT hanno riportato dati sull'accettabilità degli interventi (Bullen et al 2013, Hajek et al 2019, Hatsukami et al 2020 e Lee et al 2018) usando scale differenti.</p> <p>Nello studio di Bullen et al. 2013, l'88% dei partecipanti trattati con sigaretta elettronica (n=230), ad un mese dal trattamento, era favorevole a raccomandare il trattamento ad un amico rispetto al 56% (n=130) dei partecipanti trattati con NRT (RR 1.58, 95% CI 1.40 to 1.78). Anche a 6 mesi di follow up la percentuale rimane alta nel gruppo trattato con sigaretta elettronica rispetto al gruppo di controllo (85% vs 50%, rispettivamente).</p> <p>Hajek et al. 2019 misura l'accettabilità della terapia con la scala di Likert (punteggio da 1 a 5, un punteggio più alto è associato ad una maggiore accettabilità). A 4 settimane dal "quit date", l'utilità delle sigarette elettroniche è stata valutata 4.3 (SD 0.9) mentre quella dell'NRT è stata 3.7 (SD 0.9), il gusto 3.5 (SD 1.3) per il Gruppo SE e 3.1 (SD 1.5) per NRT e la soddisfazione 2.7 (SD 1.1) per il Gruppo SE e 2.3 (SD 1.2), per l'NRT (MD 0.5 (0.3, 0.6).</p> <p>Hatsukami et al. 2020, ha valutato l'accettabilità della terapia misurando il livello di soddisfazione rispetto al prodotto, il benessere psicologico, il grado di godimento e la capacità di ridurre il craving. I partecipanti assegnati al Gruppo NRT hanno riportato una minore soddisfazione e minore benessere psicologico rispetto ai partecipanti assegnati al Gruppo SE.</p> <p>Lee et al 2019, ha valutato il livello di soddisfazione associato all'utilizzo delle diverse terapie, misurato con la scala di Likert (punteggio da 1-7, un punteggio più alto è associato ad una maggiore soddisfazione). In particolare, per le seguenti domande: 'Il prodotto è utile per smettere di fumare', 'Sono soddisfatto con il prodotto scelto per smettere di fumare', 'Raccomanderei il prodotto ad una persona che vuole smettere di fumare'. I partecipanti assegnati alla SE hanno riportato un punteggio mediano pari a 6, 5.5 e 6, rispettivamente; i partecipanti del gruppo NRT hanno riportato un punteggio mediano pari a 5, 5 e 7, rispettivamente.</p> <p>Czoli et al. 2017, ha condotto una revisione sistematica per indagare la percezione del rischio nei consumatori di prodotti di tabacco riscaldato. La revisione ha identificato 54 articoli con diverso disegno di studio, la maggioranza cross sectional e longitudinali; tra questi, in un solo studio i partecipanti ritengono che le sigarette elettroniche, rispetto a NRT, siano meno dannose, costino meno, provochino meno sensazioni fisiche negative, abbiano un sapore migliore, forniscano più soddisfazione e riducano maggiormente il desiderio, gli affetti negativi e lo stress.</p> <p>Gentry et al 2018 ha condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle SE per la cessazione da fumo in persone vulnerabili</p>	

	<p>(persone con patologie psichiatriche e senz'altro) e le barriere e le preferenze per il loro uso.</p> <p>La revisione ha identificato 4 studi che riportano che la presenza di vapore nell'utilizzo della SE rispetto alla terapia con NRT può costituire sia una barriera sia un facilitatore. In tre studi l'evidenza è mista: alcuni soggetti lamentano che il vapore non è affatto simile alla sigaretta tradizionale, altri invece gradiscono questo effetto che mima quello della sigaretta. Inoltre in tutti e quattro gli studi i partecipanti erano molto più interessati alle e-sigarette, o alla sostituzione del fumo con un'abitudine alternativa, rispetto all'utilizzo di NRT (sia cerotti che farmaci).</p> <p>Streck et al. 2021, uno studio cross-sectional condotto a Boston coinvolgendo 222 dipendenti da oppiacei e in trattamento con buprenorfina, ha valutato il livello di interesse verso la sigaretta elettronica e altri metodi per la cessazione del fumo e indagato i fattori associati all'uso della sigaretta elettronica. Per smettere di fumare l'83% dei partecipanti riporta di aver assunto NRT e il 71% SE. I partecipanti rispetto al futuro utilizzo, riportano un interesse nell'utilizzo di NRT del 71% e SE 44%. Gli autori concludono che le SE hanno un moderato livello di accettabilità.</p> <p>Ford et al 2021. Esplora i fattori che influenzano l'aderenza tra donne in gravidanza arruolate in uno studio sperimentale per la cessazione da fumo. Le donne intervistate riportano che: (1) l'aderenza alla sigaretta elettronica per smettere di fumare è legata al benessere del nascituro, alla riduzione del danno e alla cessazione da fumo di sigaretta tradizionale; (2) la percezione di utilità sulla sigaretta elettronica è maggiore rispetto ai possibili effetti negativi, come dipendenza e sicurezza; (3) l'aderenza è legata a 4 fattori che agiscono come barriere e facilitatori come la disponibilità di risorse e supporto, e fattori ambientali e sociali; (4) la non aderenza è dovuta a malfunzionamenti del device, situazioni personali stress.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. <i>Tob Control</i>. 2017 Mar;26(e1):e49-e58.</p> <p>Ford A et al. A Qualitative Study of Factors Influencing Adherence among Pregnant Women Taking Part in a Trial of E-Cigarettes for Smoking Cessation. <i>International journal of environmental research and public health</i> 2021;18(2)</p> <p>Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. <i>Nicotine Tob Res</i>. 2019 Apr 17;21(5):602-616.</p> <p>Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, et al. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e044222. doi:10.1136/bmjopen-2020-044222</p> <p>Streck JM, Regan S, Neil J, Kalkhoran S, Gupta PS, Bearnot, B, et al. Interest in electronic cigarettes for smoking cessation among adults with OUD in buprenorphine treatment: A mixed-methods investigation. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2021</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>

<p>○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ● Varia ○ Non</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 revisioni sistematiche e due survey che valutano la fattibilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Kwon et al., 2020 cita due studi (Prochaska 2012, Chen 2015) basati sull'utilizzo di dati provenienti dai social media. Nel primo studio il 18% dei tweet dei medici inglesi riguardavano la promozione delle SE come strumento efficace per la cessazione da fumo. Il secondo studio riportava che gli utilizzatori della sigaretta elettronica in generale avevano opinioni positive riguardo all'effetto di cessazione (23,5% dei post totali di Instagram).</p> <p>Barret et al., 2021 include due studi che indicano che il personale delle farmacie è meno propenso a fornire consigli sull'uso della sigaretta elettronica. In uno studio, il 42% dei farmacisti di comunità riteneva che le sigarette elettroniche non potessero essere utilizzate per smettere di fumare.</p> <p>Campbell et al., 2020 ha condotto una revisione sistematica che include cinque studi osservazionali che indagano i fattori che influenzano l'utilizzo delle sigarette elettroniche da parte delle donne in gravidanza. I risultati hanno evidenziato i seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la percezione del rischio: in tutti e cinque gli studi le donne ritenevano le sigarette elettroniche meno dannose del fumo di sigaretta, anche in termini di fumo passivo. In tre studi le donne riferivano preoccupazione per la salute del bambino a causa del fumo della sigaretta elettronica e percepivano la sigaretta elettronica come un prodotto "nuovo" e quindi poco testato. - il parere dei professionisti sanitari: in quattro studi le donne hanno riportato che i professionisti sanitari non approvavano l'utilizzo delle sigarette elettroniche durante la gravidanza, al contrario in due studi hanno riportato che i loro medici consigliavano l'utilizzo della sigaretta elettronica. - il consiglio di parenti e amici: due studi riportavano che parenti e amici incoraggiavano l'uso della sigaretta elettronica durante la gravidanza. <p>Erku et al., 2020, ha incluso sia studi qualitativi che quantitativi. La RS analizza le percezioni e i valori espressi da diversi professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, counselor) riguardo l'utilizzo della SE come mezzo per la cessazione da fumo. In particolare, tra gli studi quantitativi, viene riportata una percezione sull'efficacia della sigaretta elettronica che varia dal 10% al 86%. Tra gli studi qualitativi, viene riportata una scarsa conoscenza sui potenziali effetti sulla salute della sigaretta elettronica e uno scarso ruolo dei professionisti sanitari nel promuoverla.</p> <p>Salloum et al., 2021, ha condotto una survey, in Florida, coinvolgendo i medici di cure primarie per valutare le loro conoscenze/attitudini sulle sigarette elettroniche (SE) e il loro utilizzo come mezzo per la cessazione da fumo.</p> <p>In generale, le attitudini dei medici verso la SE non erano a favore del loro uso per la cessazione dal fumo. Circa la metà di loro riportava di essere in grado di suggerire ai loro pazienti eventuali benefici (45,4%) e danni (53,7%) delle SE. Il 56,5% dei medici intervistati ha indicato di non conoscere le linee guida di riferimento sull'uso delle SE.</p> <p>Brett et al 2020, ha condotto una survey online per valutare le percezioni rispetto all'utilizzo della SE, le attitudini e la pratica clinica di 506 professionisti sanitari inglesi coinvolti nella cura di pazienti con tumore.</p> <p>Il 29% dei clinici (n=147) non raccomandava le SE per smettere di fumare, mentre circa il 51% (n=258) le raccomandava come misura di supporto per la cessazione da fumo. Il 20% (n=101) raccomandava la SE come sostituto parziale per la cessazione. Inoltre, il 57% degli intervistati riteneva di avere nozioni insufficienti e scarsa formazione (73%) per poter fornire sufficienti informazioni sull'utilizzo della SE e un ulteriore 36% (n=182) dichiarava di</p>	<p>15 varia, 1 non so mancano dati contesto italiano</p>
---	---	---

	<p>non conoscere l'efficacia di questo trattamento. I medici di medicina generale e le infermiere raccomandavano maggiormente le sigarette elettroniche ai pazienti con tumore rispetto ad altre figure professionali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Barrett R, Aldamkhi H. An Evaluation of the Knowledge and Perceptions of Pharmacy Staff and Pre-Registration Students of E-Cigarettes Use: A Systematic Review. <i>Tob Use Insights</i>. 2021 Jun 14;14:1179173X211016867</p> <p>Brett J et al. Electronic cigarettes as a smoking cessation aid for patients with cancer: beliefs and behaviours of clinicians in the UK. <i>Oncology</i> 2020;10(11)</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2020 May 22;5(5):CD013629.</p> <p>Erku, Daniel A, Gartner CE, Morphet, K, Steadman KJ. Beliefs and Self-reported Practices of Health Care Professionals Regarding Electronic Nicotine Delivery Systems: A Mixed-Methods Systematic Review and Synthesis. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2020;22(5):619-629</p> <p>Kwon M, Park E. Perceptions and Sentiments About Electronic Cigarettes on Social Media Platforms: Systematic Review. <i>JMIR Public Health Surveill</i>. 2020 Jan 15;6(1):e13673.</p> <p>Salloum RG, LeLaurin JH, Lee Ji-Hyun, Lafata JE, Williams M, Wang Yu et al. Primary Care Physician Perspectives on Recommending E-cigarettes to Smokers: a Best-Worst Discrete Choice Experiment. <i>J Gen internal medicine</i> 2021;36(11):3353-3360</p>	
--	--	--

Sintesi dei giudizi

		Giudizi						
Priorità del problema		No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrelevanti		Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti indesiderabili		Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa		Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità		Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto		Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so

	Giudizi						
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	○

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla sigaretta elettronica senza nicotina nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca. Si suggerisce la conduzione di ulteriori studi per chiarire l'aspetto della dipendenza della gestualità nel processo di cessazione.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla sigaretta elettronica senza nicotina?

Autori: Vecchi S, Amato L.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sigaretta elettronica con nicotina	sigaretta elettronica senza nicotina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	

Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi)

5 ^{1,2,3,4,5}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	75/947 (7.9%)	22/500 (4.4%)	RR 1.94 (1.21 a 3.13)	41 più per 1.000 (da 9 più a 94 più)	⊕⊕⊕ ○ Moderata
------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	----------------------

Utilizzo del device a più di 6 mesi

2 ^{2,6}	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	113/264 (42.8%)	49/135 (36.3%)	RR 1.18 (0.91 a 1.54)	65 più per 1.000 (da 33 meno a 196 più)	⊕⊕○ ○ Bassa
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	---------------------------------	---	-------------------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

3 ^{3,5,7}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	230/393 (58.5%)	146/208 (70.2%)	RR 1.01 (0.91 a 1.11)	7 più per 1.000 (da 63 meno a 77 più)	⊕⊕⊕ ○ Moderata
--------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	----------------------

Numero di persone con eventi avversi gravi

5 ^{2,3,5,7,8}	studi randomizzati	molto serio ^e	non importante	non importante	non importante	nessuno	40/597 (6.7%)	16/282 (5.7%)	RR 0.74 (0.41 a 1.31)	15 meno per 1.000 (da 33 meno a 18 più)	⊕⊕○ ○ Bassa
------------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	-------------------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello perché due studi a rischio poco chiaro per il reporting selettivo dei dati
- Abbassato di un livello perché uno studio ad alto rischio di distorsione per dati degli esiti incompleti
- Abbassato di un livello per numerosità campionaria bassa
- Abbassato di un livello perché uno studio a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione, l'allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento e per dati degli esiti incompleti

- e. Abbassato di due livelli perché uno studio a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione, l'allocazione dei pazienti ai bracci di trattamento e 2 studi per dati degli esiti incompleti; uno studio a rischio poco chiaro per la cecità dei partecipanti e del personale e a rischio alto per la cecità dei valutatori degli esiti

Bibliografia

1. Caponnetto P, Maglia M, Polosa R. Efficacy of smoking cessation with varenicline plus counselling for e-cigarettes users (VAREVAPE): a protocol for a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2019;15:100412
2. Cobb CO, Foulds J, Yen M-S, Veldheer S, Lopez AA, Yingst JM et al. Effect of an electronic nicotine delivery system with 0, 8, or 36 mg/mL liquid nicotine versus a cigarette substitute on tobacco-related toxicant exposure: a four-arm, parallel-group, randomised, controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* April 2021;9(8):840-50
3. Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(18):1844-54
4. Lucchiari C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. *JMIR Research Protocols* 2016;5(1):e21
5. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37
6. Baldassarri SR, Bernstein SL, Chupp GL, Slade MD, Fucito LM, Toll BA. Electronic cigarettes for adults with tobacco dependence enrolled in a tobacco treatment program: a pilot study. *Addictive Behaviors* May 2018;80:1-5
7. Meier E, Wahlquist AE, Heckman BW, Cummings KM, Froeliger B, Carpenter MJ. A pilot randomized crossover trial of electronic cigarette sampling among smokers. *Nicotine & Tobacco Research* 2017;19(2):176-82
8. George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD, et al. Cardiovascular effects of switching from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74(25):3112-20.

Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica con nicotina vs solo supporto comportamentale/nessun supporto)

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto al solo supporto comportamentale/nessun supporto?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	sigaretta elettronica con nicotina
CONFRONTO:	solo supporto comportamentale/nessun supporto
ESITI PRINCIPALI:	Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi); Numero di persone con qualsiasi evento avverso; Numero di persone con eventi avversi gravi;
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Varia
- Non so

Confronto: Sigaretta elettronica con nicotina vs solo supporto comportamentale/nessun supporto

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina
Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi)	2886 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕○ ○ Bassa	RR 2.61 (1.44 a 4.74)	Popolazione in studio	
				11 per 1.000	17 più per 1.000 (5 più a 39 più)

Note

Abbassato di due livelli perché rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale, 4 studi ad alto rischio e 2 a rischio poco chiaro, 2 studi ad alto rischio di distorsione per dati degli esiti incompleti ed uno studio ad alto rischio per reporting selettivo degli esiti; 2 studi a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione

Dati aggiuntivi

Un RCT (Hatsukami 2020), 90 partecipanti, ha riscontrato una maggiore riduzione della frequenza cardiaca nel braccio SE con nicotina (MD -2,70, IC 95% da -4,25 a -1,15)

Rispetto al solo supporto comportamentale/nessun supporto, Walele 2018 ha riscontrato miglioramenti nella FVC a favore della Se con nicotina EC e nessuna differenza nel FEV1 o PEF 25-75

Bibliografia

Dawkins L, Bauld L, Ford A, Robson D, Hajek P, Parrott S, et al. A cluster feasibility trial to explore the uptake and use of e-cigarettes versus usual care offered to smokers attending homeless centres in Great Britain. *PLOS One* 2020;15(10):e0240968

Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(18):1844-54

Lucchiarri C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. *JMIR Research Protocols* 2016;5(1):e21

Holliday R, Preshaw PM, Ryan V, Sniehotta FF, McDonald S, Bauld L, et al. A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis. *Pilot and Feasibility Studies* 2019;5:74

Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 2018;378(24):2302-10

Begh R, Bateman P, Williams N, Grabey J, Stevens R. Examining the effectiveness of

	<p>general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: a randomised controlled trial. Statistical Analysis Report, Version 2.0 2021;1-56.</p> <p>Hatsukami D, Meier E, Lindgren BR, Anderson A, Reisinger S, Norton K, et al. A randomized clinical trial examining the effects of instructions for electronic cigarette use on smoking-related behaviors, and biomarkers of exposure. Nicotine & Tobacco Research 2020;22(9):1524-32</p> <p>Walele T, Bush J, Koch A, Savioz R, Martin C, O'Connell G. Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2018;92:226-38</p>																																					
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?																																						
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="width: 15%;">Esiti</th> <th style="width: 15%;">N° dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th style="width: 15%;">Qualità delle prove</th> <th style="width: 15%;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2" style="width: 40%;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr style="background-color: #d9e1f2;"> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th style="width: 20%;">Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto</th> <th style="width: 20%;">Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">Numero di persone con qualsiasi evento avverso</td> <td style="vertical-align: top;">765 (4 RCT)^{1,2,3,4}</td> <td style="vertical-align: top;">⊕⊕○ ○ Bassa a</td> <td style="vertical-align: top;">RR 1.22 (1.12 a 1.32)</td> <td colspan="2" style="vertical-align: top;">Popolazione in studio 657 per 1.000</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="vertical-align: top;">144 più per 1.000 (79 più a 210 più)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Numero di persone con eventi avversi gravi</td> <td style="vertical-align: top;">1303 (7 RCT)^{1,2,3,4,5,6,7}</td> <td style="vertical-align: top;">⊕○○ ○ Molto bassa b, c</td> <td style="vertical-align: top;">RR 1.51 (0.70 a 3.24)</td> <td colspan="2" style="vertical-align: top;">Popolazione in studio 20 per 1.000</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="vertical-align: top;">10 più per 1.000 (6 meno a 44 più)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Note Abbassato di due livelli perché 3 studi ad alto rischio di distorsione per la cecità dei partecipanti e del personale e due ad alto rischio per la cecità dei valutatori degli esiti Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione per la cecità del personale e dei partecipanti in 5 studi e 3 studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori degli esiti dAbbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni</p> <p>Bibliografia Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54 Holliday R, Preshaw PM, Ryan V, Sniehotta FF, McDonald S, Bauld L, et al. A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with</p>	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)						Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina	Numero di persone con qualsiasi evento avverso	765 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○ ○ Bassa a	RR 1.22 (1.12 a 1.32)	Popolazione in studio 657 per 1.000						144 più per 1.000 (79 più a 210 più)		Numero di persone con eventi avversi gravi	1303 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕○○ ○ Molto bassa b, c	RR 1.51 (0.70 a 3.24)	Popolazione in studio 20 per 1.000						10 più per 1.000 (6 meno a 44 più)		
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)																																		
				Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con la sigaretta elettronica con nicotina																																	
Numero di persone con qualsiasi evento avverso	765 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○ ○ Bassa a	RR 1.22 (1.12 a 1.32)	Popolazione in studio 657 per 1.000																																		
				144 più per 1.000 (79 più a 210 più)																																		
Numero di persone con eventi avversi gravi	1303 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕○○ ○ Molto bassa b, c	RR 1.51 (0.70 a 3.24)	Popolazione in studio 20 per 1.000																																		
				10 più per 1.000 (6 meno a 44 più)																																		

	<p>periodontitis. Pilot and Feasibility Studies 2019;5:74</p> <p>Walele T, Bush J, Koch A, Savioz R, Martin C, O'Connell G. Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2018;92:226-38</p> <p>Carpenter MJ, Heckman BW, Wahlquist AE, Wagener TL, Goniewicz ML, Gray KM, et al. A naturalistic, randomized pilot trial of e-cigarettes: uptake, exposure, and behavioral effects. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2017;26(12):1795-803</p> <p>Begh R, Bateman P, Williams N, Grabey J, Stevens R. Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: a randomised controlled trial. Statistical Analysis Report, Version 2.0 2021;1-56</p> <p>Pulvers K, Nollen NL, Rice M, Schmid CH, Qu K, Benowitz NL, et al. Effect of pod e-cigarettes vs cigarettes on carcinogen exposure among African American and Latinx smokers: a randomized clinical trial. JAMA Netw0rk Open 2020;3(11):e2026324</p> <p>George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD, et al. Cardiovascular effects of switching from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. Journal of the American College of Cardiology 2019;74(25):3112-20</p>	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è risultata bassa in 2 esiti e molto bassa nel terzo esito considerato	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità	La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di nessuno studio rilevante	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ● Non so 	<p>Numero di persone astinenti al follow up: risultato a favore della SE con nicotina, qualità delle prove bassa</p> <p>Numero di persone con qualsiasi evento avverso: risultato a favore del solo supporto comportamentale/nessun supporto, qualità delle prove bassa</p> <p>Numero di persone con eventi avversi gravi: risultato non statisticamente significativo a favore del solo supporto comportamentale/nessun supporto, qualità delle prove molto bassa</p>	<p>gli studi si riferiscono ad una popolazione di fumatori da tabacco e non consumatori di nicotina. il panel quindi ritiene che</p>
--	--	--

Risorse necessarie
 Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	<p>Dal punto di vista del SSN perché i prodotti non sono rimborsabili</p>

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie
 Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica (Lucherini 2019) che valuta il potenziale impatto di prodotti contenenti nicotina (sigarette elettroniche, prodotti a base di tabacco senza fumo e NRT) sulla riduzione del danno nei paesi che attuano politiche di controllo del fumo, stratificato per livelli socio-economico (SES). La RS ha incluso 54 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti (n=35). Tredici studi hanno coinvolto una popolazione di età compresa tra 10 e 20 anni.</p> <p>Le prove disponibili sul potenziale impatto dei prodotti contenenti nicotina per ridurre le disuguaglianze sono piuttosto inconsistenti. La RS riporta un impatto potenzialmente positivo solo per i prodotti a tabacco senza fumo per i quali viene riportato un maggiore uso nei gruppi a basso SES rispetto ai gruppi ad alto SES.</p> <p>Bibliografia Lucherini M, Sarah Hill S, Smith K. Potential for non-combustible nicotine products to reduce socioeconomic inequalities in smoking: a systematic review and synthesis of best available evidence. BMC Public Health. 2019;19: 1469.</p>	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 3 revisioni sistematiche, uno studio cross-sectional ed uno studio qualitativo che valutano l'accettabilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Pound 2021 ha valutato l'efficacia della sigaretta elettronica con nicotina rispetto all'NRT per la cessazione da fumo. Tra gli studi inclusi, quattro studi RCT hanno</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>riportato dati sull'accettabilità degli interventi (Bullen et al 2013, Hajek et al 2019, Hatsukami et al 2020 e Lee et al 2018) usando scale differenti.</p> <p>Nello studio di Bullen et al. 2013, l'88% dei partecipanti trattati con sigaretta elettronica (n=230), ad un mese dal trattamento, era favorevole a raccomandare il trattamento ad un amico rispetto al 56% (n=130) dei partecipanti trattati con NRT (RR 1.58, 95% CI 1.40 to 1.78). Anche a 6 mesi di follow up la percentuale rimane alta nel gruppo trattato con sigaretta elettronica rispetto al gruppo di controllo (85% vs 50%, rispettivamente).</p> <p>Hajek et al. 2019 misura l'accettabilità della terapia con la scala di Likert (punteggio da 1 a 5, un punteggio più alto è associato ad una maggiore accettabilità). A 4 settimane dal "quit date", l'utilità delle sigarette elettroniche è stata valutata 4.3 (SD 0.9) mentre quella dell'NRT è stata 3.7 (SD 0.9), il gusto 3.5 (SD 1.3) per il Gruppo SE e 3.1 (SD 1.5) per NRT e la soddisfazione 2.7 (SD 1.1) per il Gruppo SE e 2.3 (SD 1.2), per l'NRT (MD 0.5 (0.3, 0.6).</p> <p>Hatsukami et al. 2020, ha valutato l'accettabilità della terapia misurando il livello di soddisfazione rispetto al prodotto, il benessere psicologico, il grado di godimento e la capacità di ridurre il craving. I partecipanti assegnati al Gruppo NRT hanno riportato una minore soddisfazione e minore benessere psicologico rispetto ai partecipanti assegnati al Gruppo SE.</p> <p>Lee et al 2019, ha valutato il livello di soddisfazione associato all'utilizzo delle diverse terapie, misurato con la scala di Likert (punteggio da 1-7, un punteggio più alto è associato ad una maggiore soddisfazione). In particolare, per le seguenti domande: 'Il prodotto è utile per smettere di fumare', 'Sono soddisfatto con il prodotto scelto per smettere di fumare', 'Raccomanderei il prodotto ad una persona che vuole smettere di fumare. I partecipanti assegnati alla SE hanno riportato un punteggio mediano pari a 6, 5.5 e 6, rispettivamente; i partecipanti del gruppo NRT hanno riportato un punteggio mediano pari a 5, 5 e 7, rispettivamente.</p> <p>Czoli et al. 2017, ha condotto una revisione sistematica per indagare la percezione del rischio nei consumatori di prodotti di tabacco riscaldato. La revisione ha identificato 54 articoli con diverso disegno di studio, la maggioranza cross sectional e longitudinali; tra questi, in un solo studio i partecipanti ritengono che le sigarette elettroniche, rispetto a NRT, siano meno dannose, costino meno, provochino meno sensazioni fisiche negative, abbiano un sapore migliore, forniscano più soddisfazione e riducano maggiormente il desiderio, gli affetti negativi e lo stress.</p> <p>Gentry et al 2018 ha condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle SE per la cessazione da fumo in persone vulnerabili (persone con patologie psichiatriche e senzatetto) e le barriere e le preferenze per il loro uso. La revisione ha identificato 4 studi che riportano che la presenza di vapore nell'utilizzo della SE rispetto alla terapia con NRT può costituire sia una barriera sia un facilitatore. In tre studi l'evidenza è mista: alcuni soggetti lamentano che il vapore non è affatto simile alla sigaretta tradizionale, altri invece gradiscono questo effetto che mima quello della sigaretta. Inoltre in tutti e quattro gli studi i partecipanti erano molto più interessati alle e-sigarette, o alla sostituzione del fumo con un'abitudine alternativa, rispetto all'utilizzo di NRT (sia cerotti che farmaci).</p> <p>Streck et al. 2021, uno studio cross-sectional condotto a Boston coinvolgendo 222 dipendenti da oppiacei e in trattamento con buprenorfina, ha valutato il livello di interesse verso la sigaretta elettronica e altri metodi per la cessazione del fumo e indagato i fattori associati all'uso della sigaretta elettronica. Per smettere di fumare l'83% dei partecipanti riporta di aver assunto NRT e il 71% SE. I partecipanti rispetto al futuro utilizzo, riportano un interesse nell'utilizzo di NRT del 71% e SE 44%. Gli autori concludono che le SE hanno un moderato livello di accettabilità.</p> <p>Ford et al 2021. Esplora i fattori che influenzano l'aderenza tra donne in gravidanza arruolate in uno studio sperimentale per la cessazione da fumo. Le donne intervistate riportano che: (1) l'aderenza alla sigaretta elettronica per smettere di fumare è legata al benessere del nascituro, alla riduzione del danno e alla cessazione da fumo di sigaretta tradizionale; (2) la percezione di utilità sulla sigaretta elettronica è maggiore rispetto ai possibili effetti negativi, come dipendenza e sicurezza; (3) l'aderenza è legata a 4 fattori che agiscono come barriere e facilitatori come la disponibilità di risorse e supporto, e fattori ambientali e sociali; (4) la non aderenza è dovuta a malfunzionamenti del device, situazioni personali stress.</p> <p>Bibliografia Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, et al. Smoking cessation in individuals who use</p>	
---	--	--

	<p>vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e044222. doi:10.1136/bmjopen-2020-044222</p> <p>Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. <i>Tob Control</i>. 2017 Mar;26(e1):e49-e58.</p> <p>Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. <i>Nicotine Tob Res</i>. 2019 Apr 17;21(5):602-616.</p> <p>Streck JM, Regan S, Neil J, Kalkhoran S, Gupta PS, Bearnot, B, et al. Interest in electronic cigarettes for smoking cessation among adults with OUD in buprenorphine treatment: A mixed-methods investigation. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2021</p> <p>Ford A et al. A Qualitative Study of Factors Influencing Adherence among Pregnant Women Taking Part in a Trial of E-Cigarettes for Smoking Cessation. <i>International journal of environmental research and public health</i> 2021;18(2)</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ● Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 revisioni sistematiche e due survey che valutano la fattibilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Kwon et al. 2020 cita due studi (Prochaska 2012, Chen 2015) basati sull'utilizzo di dati provenienti dai social media. Nel primo studio il 18% dei tweet dei medici inglesi riguardavano la promozione delle SE come strumento efficace per la cessazione da fumo. Il secondo studio riportava che gli utilizzatori della sigaretta elettronica in generale avevano opinioni positive riguardo all'effetto di cessazione (23,5% dei post totali di Instagram).</p> <p>Barret et al. 2021 include due studi che indicano che il personale delle farmacie è meno propenso a fornire consigli sull'uso della sigaretta elettronica. In uno studio, il 42% dei farmacisti di comunità riteneva che le sigarette elettroniche non potessero essere utilizzate per smettere di fumare.</p> <p>Campbell et al 2020 ha condotto una revisione sistematica che include cinque studi osservazionali che indagano i fattori che influenzano l'utilizzo delle sigarette elettroniche da parte delle donne in gravidanza. I risultati hanno evidenziato i seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la percezione del rischio: in tutti e cinque gli studi le donne ritenevano le sigarette elettroniche meno dannose del fumo di sigaretta, anche in termini di fumo passivo. In tre studi le donne riferivano preoccupazione per la salute del bambino a causa del fumo della sigaretta elettronica e percepivano la sigaretta elettronica come un prodotto "nuovo" e quindi poco testato. - il parere dei professionisti sanitari: in quattro studi le donne hanno riportato che i professionisti sanitari non approvavano l'utilizzo delle sigarette elettroniche durante la gravidanza, al contrario in due studi hanno riportato che i loro medici consigliavano l'utilizzo della sigaretta elettronica. - il consiglio di parenti e amici: due studi riportavano che parenti e amici incoraggiavano l'uso della sigaretta elettronica durante la gravidanza. <p>Erku et al. 2020, ha incluso sia studi qualitativi che quantitativi. La RS analizza le percezioni e i valori espressi da diversi professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, counselor) riguardo l'utilizzo della SE come mezzo per la cessazione da fumo. In particolare, tra gli studi quantitativi, viene riportata una percezione sull'efficacia della sigaretta elettronica che varia dal 10% al 86%. Tra gli studi qualitativi, viene riportata una scarsa conoscenza sui potenziali effetti sulla salute della sigaretta elettronica e uno scarso ruolo dei professionisti sanitari nel promuoverla.</p> <p>Salloum et al. 2021, ha condotto una survey, in Florida, coinvolgendo i medici di cure primarie per valutare le loro conoscenze/attitudini sulle sigarette elettroniche</p>	<p>Giudizi del panel: 15 varia, 1 non so Mancano dati nel contesto italiano</p>

	<p>(SE) e il loro utilizzo come mezzo per la cessazione da fumo.</p> <p>In generale, le attitudini dei medici verso la SE non erano a favore del loro uso per la cessazione dal fumo. Circa la metà di loro riportava di essere in grado di suggerire ai loro pazienti eventuali benefici (45,4%) e danni (53,7%) delle SE. Il 56,5% dei medici intervistati ha indicato di non conoscere le linee guida di riferimento sull'uso delle SE.</p> <p>Brett et al 2020, ha condotto una survey online per valutare le percezioni rispetto all'utilizzo della SE, le attitudini e la pratica clinica di 506 professionisti sanitari inglesi coinvolti nella cura di pazienti con tumore.</p> <p>Il 29% dei clinici (n=147) non raccomandava le SE per smettere di fumare, mentre circa il 51% (n=258) le raccomandava come misura di supporto per la cessazione da fumo. Il 20% (n=101) raccomandava la SE come sostituto parziale per la cessazione. Inoltre, il 57% degli intervistati riteneva di avere nozioni insufficienti e scarsa formazione (73%) per poter fornire sufficienti informazioni sull'utilizzo della SE e un ulteriore 36% (n=182) dichiarava di non conoscere l'efficacia di questo trattamento. I medici di medicina generale e le infermiere raccomandavano maggiormente le sigarette elettroniche ai pazienti con tumore rispetto ad altre figure professionali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Kwon M, Park E. Perceptions and Sentiments About Electronic Cigarettes on Social Media Platforms: Systematic Review. JMIR Public Health Surveill. 2020 Jan 15;6(1):e13673.</p> <p>Barrett R, Aldamkhi H. An Evaluation of the Knowledge and Perceptions of Pharmacy Staff and Pre-Registration Students of E-Cigarettes Use: A Systematic Review. Tob Use Insights. 2021 Jun 14;14:1179173X211016867.</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 22;5(5):CD013629.</p> <p>Erku, Daniel A, Gartner CE, Morphet, K, Steadman KJ. Beliefs and Self-reported Practices of Health Care Professionals Regarding Electronic Nicotine Delivery Systems: A Mixed-Methods Systematic Review and Synthesis. Nicotine & tobacco research 2020;22(5):619-629</p> <p>Salloum RG, LeLaurin JH, Lee Ji-Hyun, Lafata JE, Williams M, Wang Yu et al. Primary Care Physician Perspectives on Recommending E-cigarettes to Smokers: a Best-Worst Discrete Choice Experiment. J Gen internal medicine 2021;36(11):3353-3360</p> <p>Brett J et al. Electronic cigarettes as a smoking cessation aid for patients with cancer: beliefs and behaviours of clinicians in the UK. Oncology 2020;10(11):</p>	
--	---	--

Sintesi dei giudizi

	Giudizi						
	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non so
Priorità del problema	No	Probabilment e no	Probabilment e si	Si		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante e incertezza o variabilità	Probabilment e importante incertezza o variabilità	Probabilment e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del	Probabilment e a favore del	Non favorisce né l'intervento	Probabilment e a favore	A favore dell'intervento	Varia	Non so

	Giudizi						
	confronto	confronto	né il confronto	dell'intervento	o		
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Certezza delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente e nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente e si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto ○	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento ○	Forte raccomandazione a favore dell'intervento ○
--	---	--	--	---

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare la **sigaretta elettronica con nicotina rispetto al supporto comportamentale o nessun supporto** nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca. Gli studi esaminati includono solo i fumatori di sigarette tradizionali, pertanto sono necessari studi indipendenti che considerino tra gli esiti anche l'assenza di consumo di nicotina.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoring e valutazione

Priorità per la ricerca

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica con nicotina rispetto al solo supporto comportamentale/nessun supporto?

Autori: Vecchi S, Amato L.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sigaretta elettronica con nicotina	solo supporto comportamentale/nessun supporto	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)	

Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi)

6 ^{1,2,3,4,5,6}	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	38/1649 (2.3%)	13/1237 (1.1%)	RR 2.61 (1.44 a 4.74)	17 più per 1.000 (da 5 più a 39 più)	⊕⊕○○ Bassa
--------------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	---------------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

4 ^{2,4,7,8}	studi randomizzati	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	416/497 (83.7%)	176/268 (65.7%)	RR 1.22 (1.12 a 1.32)	144 più per 1.000 (da 79 più a 210 più)	⊕⊕○○ Bassa
----------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	---------------

Numero di persone con eventi avversi gravi

7 ^{2,4,6,7,8,9,10}	studi randomizzati	molto serio ^c	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	19/797 (2.4%)	10/506 (2.0%)	RR 1.51 (0.70 a 3.24)	10 più per 1.000 (da 6 meno a 44 più)	⊕○○○ Molto bassa
-----------------------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	--	---------------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di due livelli perché rispetto alla cecità dei partecipanti e del personale, 4 studi ad alto rischio e 2 a rischio poco chiaro, 2 studi ad alto rischio di distorsione per dati degli esiti incompleti ed uno studio ad alto rischio per reporting selettivo degli esiti; 2 studi a rischio di distorsione poco chiaro per la randomizzazione
- Abbassato di due livelli perché 3 studi ad alto rischio di distorsione per la cecità dei partecipanti e del personale e due ad alto rischio per la cecità dei valutatori degli esiti
- Abbassato di due livelli per alto rischio di distorsione per la cecità del personale e dei partecipanti in 5 studi e 3 studi ad alto rischio per la cecità dei valutatori degli esiti
- Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici che danni

Bibliografia

- Dawkins L, Bauld L, Ford A, Robson D, Hajek P, Parrott S, et al. A cluster feasibility trial to explore the uptake and use of e-cigarettes versus usual care offered to smokers attending homeless centres in Great Britain. PLOS One 2020;15(10):e0240968
- Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54

3. Lucchiari C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. *JMIR Research Protocols* 2016;5(1):e21
4. Holliday R, Preshaw PM, Ryan V, Sniehotta FF, McDonald S, Bauld L, et al. A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis. *Pilot and Feasibility Studies* 2019;5:74
5. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *New England Journal of Medicine* 2018;378(24):2302-10
6. Begh R, Bateman P, Williams N, Grabey J, Stevens R. Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: a randomised controlled trial. *Statistical Analysis Report, Version 2.0* 2021;1-56
7. Walele T, Bush J, Koch A, Savioz R, Martin C, O'Connell G. Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2018;92:226-38
8. Carpenter MJ, Heckman BW, Wahlquist AE, Wagener TL, Goniewicz ML, Gray KM, et al. A naturalistic, randomized pilot trial of e-cigarettes: uptake, exposure, and behavioral effects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2017;26(12):1795-803
9. Pulvers K, Nollen NL, Rice M, Schmid CH, Qu K, Benowitz NL, et al. Effect of pod e-cigarettes vs cigarettes on carcinogen exposure among African American and Latinx smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2020;3(11):e2026324
10. George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD, et al. Cardiovascular effects of switching from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74(25):3112-20

TABELLA DELLE EVIDENZE GRADE

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto al solo supporto comportamentale/nessun supporto?

Setting: Qualsiasi

Bibliografia: Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Fanshawe TR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 9. Art. No.: CD010216. DOI: 10.1002/14651858

N° degli studi	Certainty assessment						N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	La sigaretta elettronica senza nicotina	solo supporto comportamentale/nessun supporto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	

Numero di persone astinenti al più lungo follow up

2 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	14/197 (7.1%)	8/191 (4.2%)	RR 1.74 (0.76 a 3.96)	31 più per 1.000 (da 10 meno a 124 più)	⊕⊕○○ Bassa
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--------------	---------------------------------	---	---------------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	118/127 (92.9%)	88/121 (72.7%)	RR 1.28 (1.13 a 1.44)	204 più per 1.000 (da 95 più a 320 più)	⊕⊕○○ Bassa
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	----------------	---------------------------------	---	---------------

Numero di persone con eventi avversi gravi

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	5/127 (3.9%)	4/121 (3.3%)	RR 1.19 (0.33 a 4.33)	6 più per 1.000 (da 22 meno a 110 più)	⊕⊕○○ Bassa
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	--	---------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello perché uno studio ad alto rischio di distorsione per il reporting selettivo
- Abbassato di un livello per bassa numerosità del campione
- Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa

Bibliografia

- Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54
- Lucchiari C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. JMIR Research Protocols 2016;5(1):e21

Evidence to Decision Framework (sigaretta elettronica senza nicotina vs solo supporto comportamentale/nessun supporto)

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto al solo supporto comportamentale/nessun supporto?

Popolazione:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
Intervento:	sigaretta elettronica senza nicotina
Confronto:	solo supporto comportamentale/nessun supporto
esiti principali:	-Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi) -Numero di persone con qualsiasi evento avverso -Numero di persone con eventi avversi gravi
Setting:	Qualsiasi
Prospettiva:	SSN
Conflitti di interesse:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	

<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
---	--	--

Effetti desiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>Nº dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th>Qualità delle prove</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <th>Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto</th> <th>Differenza tra rischi con La sigaretta elettronica senza nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Número di persone astinenti al più lungo follow up</td> <td>388 (2 RCT)^{1,2}</td> <td>⊕⊕○ ○ Bassa ^a, _b</td> <td>RR 1.74 (0.76 ^a a 3.96)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>42 per 1.000</td> <td>31 più per 1.000 (10 meno a 124 più)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)						Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con La sigaretta elettronica senza nicotina	Número di persone astinenti al più lungo follow up	388 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^a , _b	RR 1.74 (0.76 ^a a 3.96)	Popolazione in studio						42 per 1.000	31 più per 1.000 (10 meno a 124 più)	
	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)																					
				Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con La sigaretta elettronica senza nicotina																					
Número di persone astinenti al più lungo follow up	388 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^a , _b	RR 1.74 (0.76 ^a a 3.96)	Popolazione in studio																						
				42 per 1.000	31 più per 1.000 (10 meno a 124 più)																					
	<p>1.Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54</p> <p>2.Lucchiari C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. JMIR Research Protocols 2016;5(1):e21</p> <p>a.Abbassato di un livello perché uno studio ad alto rischio di distorsione per il reporting selettivo</p> <p>b.Abbassato di un livello per bassa numerosità del campione</p> <p>Bibliografia</p>																									

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th>№ dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th>Qualità delle prove</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <th>Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto</th> <th>Differenza tra rischi con La sigaretta elettronica senza nicotina</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Numero di persone con qualsiasi evento avverso</td> <td>248 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕○ ○ Bassa ^a</td> <td>RR 1.28 (1.13 a 1.44)</td> <td>Popolazione in studio 727 per 1.000</td> <td>204 più per 1.000 (95 più a 320 più)</td> </tr> <tr> <td>Numero di persone con eventi avversi gravi</td> <td>248 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕○ ○ Bassa ^a</td> <td>RR 1.19 (0.33 a 4.33)</td> <td>Popolazione in studio 33 per 1.000</td> <td>6 più per 1.000 (22 meno a 110 più)</td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	№ dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)						Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con La sigaretta elettronica senza nicotina	Numero di persone con qualsiasi evento avverso	248 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	RR 1.28 (1.13 a 1.44)	Popolazione in studio 727 per 1.000	204 più per 1.000 (95 più a 320 più)	Numero di persone con eventi avversi gravi	248 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	RR 1.19 (0.33 a 4.33)	Popolazione in studio 33 per 1.000	6 più per 1.000 (22 meno a 110 più)	
	Esiti	№ dei partecipanti (studi) Follow up	Qualità delle prove	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)																						
					Rischio con solo supporto comportamentale/nessun supporto	Differenza tra rischi con La sigaretta elettronica senza nicotina																					
Numero di persone con qualsiasi evento avverso	248 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	RR 1.28 (1.13 a 1.44)	Popolazione in studio 727 per 1.000	204 più per 1.000 (95 più a 320 più)																						
Numero di persone con eventi avversi gravi	248 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^a	RR 1.19 (0.33 a 4.33)	Popolazione in studio 33 per 1.000	6 più per 1.000 (22 meno a 110 più)																						
<p>Note Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa</p> <p>Bibliografia Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54</p>																											
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>																											
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	La qualità delle prove è bassa per tutti gli esiti considerati																										
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>																											
Giudizi	Ricerca delle prove				Considerazioni aggiuntive																						

<input type="radio"/> Importante <input type="radio"/> incertezza <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Possibile <input type="radio"/> importante <input type="radio"/> incertezza <input type="radio"/> variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente <input type="radio"/> e nessuna <input type="radio"/> incertezza <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Nessuna <input type="radio"/> incertezza <input type="radio"/> variabilità	La ricerca sistematica della letteratura non ha portato all'identificazione di nessuno studio rilevante	
---	---	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Un solo studio, 248 partecipanti Numero di persone astinenti al follow up: risultato non statisticamente significativo, a favore della SE senza nicotina, qualità delle prove bassa Numero di persone con qualsiasi evento avverso: risultato a favore del solo supporto comportamentale/nessun supporto, qualità delle prove bassa Numero di persone con eventi avversi gravi: nessuna differenza tra i due gruppi, qualità delle prove bassa	

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda report di valutazione economica	Dal punto di vista del SSN perché i prodotti non sono rimborsabili

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente e riduce l'equità ● Probabilmente e nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente e migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato una revisione sistematica (Lucherini 2019) che valuta il potenziale impatto di prodotti contenenti nicotina (sigarette elettroniche, prodotti a base di tabacco senza fumo e NRT) sulla riduzione del danno nei paesi che attuano politiche di controllo del fumo, stratificato per livelli socio-economico (SES). La RS ha incluso 54 studi, condotti in maggioranza negli Stati Uniti (n=35). Tredici studi hanno coinvolto una popolazione di età compresa tra 10 e 20 anni.</p> <p>Le prove disponibili sul potenziale impatto dei prodotti contenenti nicotina per ridurre le disuguaglianze sono piuttosto inconsistenti. La RS riporta un impatto potenzialmente positivo solo per i prodotti a tabacco senza fumo per i quali viene riportato un maggiore uso nei gruppi a basso SES rispetto ai gruppi ad alto SES.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Lucherini M, Sarah Hill S, Smith K. Potential for non-combustible nicotine products to reduce socioeconomic inequalities in smoking: a systematic review and synthesis of best available evidence. BMC Public Health. 2019;19: 1469.</p>	
---	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 3 revisioni sistematiche, uno studio cross-sectional ed uno studio qualitativo che valutano l'accettabilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Pound 2021 ha valutato l'efficacia della sigaretta elettronica con nicotina rispetto all'NRT per la cessazione da fumo. Tra gli studi inclusi, quattro studi RCT hanno riportato dati sull'accettabilità degli interventi (Bullen et al 2013, Hajek et al 2019, Hatsukami et al 2020 e Lee et al 2018) usando scale differenti.</p> <p>Nello studio di Bullen et al. 2013, l'88% dei partecipanti trattati con sigaretta elettronica (n=230), ad un mese dal trattamento, era favorevole a raccomandare il trattamento ad un amico rispetto al 56% (n=130) dei partecipanti trattati con NRT (RR 1.58, 95% CI 1.40 to 1.78). Anche a 6 mesi di follow up la percentuale rimane alta nel gruppo trattato con sigaretta elettronica rispetto al gruppo di controllo (85% vs 50%, rispettivamente).</p> <p>Hajek et al. 2019 misura l'accettabilità della terapia con la scala di Likert (punteggio da 1 a 5, un punteggio più alto è associato ad una maggiore accettabilità). A 4 settimane dal "quit date", l'utilità delle sigarette elettroniche è stata valutata 4.3 (SD 0.9) mentre quella dell'NRT è stata 3.7 (SD 0.9), il gusto 3.5 (SD 1.3) per il Gruppo SE e 3.1 (SD 1.5) per NRT e la soddisfazione 2.7 (SD 1.1) per il Gruppo SE e 2.3 (SD 1.2), per l'NRT (MD 0.5 (0.3, 0.6).</p> <p>Hatsukami et al. 2020, ha valutato l'accettabilità della terapia misurando il livello di soddisfazione rispetto al prodotto, il benessere psicologico, il grado di godimento e la capacità di ridurre il craving. I partecipanti assegnati al Gruppo NRT hanno riportato una minore soddisfazione e minore benessere psicologico rispetto ai partecipanti assegnati al Gruppo SE.</p> <p>Lee et al 2019, ha valutato il livello di soddisfazione associato all'utilizzo delle diverse terapie, misurato con la scala di Likert (punteggio da 1-7, un punteggio più alto è associato ad una maggiore soddisfazione). In particolare, per le seguenti domande: 'Il prodotto è utile per smettere di fumare', 'Sono soddisfatto con il prodotto scelto per smettere di fumare', 'Raccomanderei il prodotto ad una persona che vuole smettere di fumare. I partecipanti assegnati alla SE hanno riportato un punteggio mediano pari a 6, 5.5 e 6, rispettivamente; i partecipanti del gruppo NRT hanno riportato un punteggio mediano pari a 5, 5 e 7, rispettivamente.</p>	

	<p>Czoli et al. 2017, ha condotto una revisione sistematica per indagare la percezione del rischio nei consumatori di prodotti di tabacco riscaldato. La revisione ha identificato 54 articoli con diverso disegno di studio, la maggioranza cross sectional e longitudinali; tra questi, in un solo studio i partecipanti ritengono che le sigarette elettroniche, rispetto a NRT, siano meno dannose, costino meno, provochino meno sensazioni fisiche negative, abbiano un sapore migliore, forniscano più soddisfazione e riducano maggiormente il desiderio, gli affetti negativi e lo stress.</p> <p>Gentry et al 2018 ha condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di valutare l'efficacia delle SE per la cessazione da fumo in persone vulnerabili (persone con patologie psichiatriche e senzatetto) e le barriere e le preferenze per il loro uso.</p> <p>La revisione ha identificato 4 studi che riportano che la presenza di vapore nell'utilizzo della SE rispetto alla terapia con NRT può costituire sia una barriera sia un facilitatore. In tre studi l'evidenza è mista: alcuni soggetti lamentano che il vapore non è affatto simile alla sigaretta tradizionale, altri invece gradiscono questo effetto che mima quello della sigaretta. Inoltre in tutti e quattro gli studi i partecipanti erano molto più interessati alle e-sigarette, o alla sostituzione del fumo con un'abitudine alternativa, rispetto all'utilizzo di NRT(sia cerotti che farmaci).</p> <p>Streck et al. 2021, uno studio cross-sectional condotto a Boston coinvolgendo 222 dipendenti da oppiacei e in trattamento con buprenorfina, ha valutato il livello di interesse verso la sigaretta elettronica e altri metodi per la cessazione del fumo e indagato i fattori associati all'uso della sigaretta elettronica. Per smetter di fumare l'83% dei partecipanti riporta di aver assunto NRT e il 71% SE. I partecipanti rispetto al futuro utilizzo, riportano un interesse nell'utilizzo di NRT del 71% e SE 44%. Gli autori concludono che le SE hanno un moderato livello di accettabilità.</p> <p>Ford et al 2021. Esplora i fattori che influenzano l'aderenza tra donne in gravidanza arruolate in uno studio sperimentale per la cessazione da fumo. Le donne intervistate riportano che: (1) l'aderenza alla sigaretta elettronica per smettere di fumare è legata al benessere del nascituro, alla riduzione del danno e alla cessazione da fumo di sigaretta tradizionale; (2) la percezione di utilità sulla sigaretta elettronica è maggiore rispetto ai possibili effetti negativi, come dipendenza e sicurezza; (3) l'aderenza è legata a 4 fattori che agiscono come barriere e facilitatori come la disponibilità di risorse e supporto, e fattori ambientali e sociali; (4) la non aderenza è dovuta a malfunzionamenti del device, situazioni personali stress.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, et al. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e044222. doi:10.1136/bmjopen-2020-044222</p> <p>Czoli CD, Fong GT, Mays D, Hammond D. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. <i>Tob Control</i>. 2017 Mar;26(e1):e49-e58.</p> <p>Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. <i>Nicotine Tob Res</i>. 2019 Apr 17;21(5):602-616.</p> <p>Streck JM, Regan S, Neil J, Kalkhoran S, Gupta PS, Bearnot, B, et al. Interest in electronic cigarettes for smoking cessation among adults with OUD in buprenorphine treatment: A mixed-methods investigation. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2021</p> <p>Ford A et al. A Qualitative Study of Factors Influencing Adherence among Pregnant Women Taking Part in a Trial of E-Cigarettes for Smoking Cessation. <i>International journal of environmental research and public health</i> 2021;18(2)</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>

<p>○ No ○ Probabilmente ○ Probabilmente ○ Sì ● Varia ○ Non so</p>	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 4 revisioni sistematiche e due survey che valutano la fattibilità dell'utilizzo della sigaretta elettronica per la cessazione da fumo.</p> <p>Kwon et al. 2020 cita due studi (Prochaska 2012, Chen 2015) basati sull'utilizzo di dati provenienti dai social media. Nel primo studio il 18% dei tweet dei medici inglesi riguardavano la promozione delle SE come strumento efficace per la cessazione da fumo. Il secondo studio riportava che gli utilizzatori della sigaretta elettronica in generale avevano opinioni positive riguardo all'effetto di cessazione (23,5% dei post totali di Instagram).</p> <p>Barret et al. 2021 include due studi che indicano che il personale delle farmacie è meno propenso a fornire consigli sull'uso della sigaretta elettronica. In uno studio, il 42% dei farmacisti di comunità riteneva che le sigarette elettroniche non potessero essere utilizzate per smettere di fumare.</p> <p>Campbell et al 2020 ha condotto una revisione sistematica che include cinque studi osservazionali che indagano i fattori che influenzano l'utilizzo delle sigarette elettroniche da parte delle donne in gravidanza. I risultati hanno evidenziato i seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la percezione del rischio: in tutti e cinque gli studi le donne ritenevano le sigarette elettroniche meno dannose del fumo di sigaretta, anche in termini di fumo passivo. In tre studi le donne riferivano preoccupazione per la salute del bambino a causa del fumo della sigaretta elettronica e percepivano la sigaretta elettronica come un prodotto "nuovo" e quindi poco testato. - il parere dei professionisti sanitari: in quattro studi le donne hanno riportato che i professionisti sanitari non approvavano l'utilizzo delle sigarette elettroniche durante la gravidanza, al contrario in due studi hanno riportato che i loro medici consigliavano l'utilizzo della sigaretta elettronica. - il consiglio di parenti e amici: due studi riportavano che parenti e amici incoraggiavano l'uso della sigaretta elettronica durante la gravidanza. <p>Erku et al. 2020, ha incluso sia studi qualitativi che quantitativi. La RS analizza le percezioni e i valori espressi da diversi professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, counselor) riguardo l'utilizzo della SE come mezzo per la cessazione da fumo. In particolare, tra gli studi quantitativi, viene riportata una percezione sull'efficacia della sigaretta elettronica che varia dal 10% al 86%. Tra gli studi qualitativi, viene riportata una scarsa conoscenza sui potenziali effetti sulla salute della sigaretta elettronica e uno scarso ruolo dei professionisti sanitari nel promuoverla.</p> <p>Salloum et al. 2021, ha condotto una survey, in Florida, coinvolgendo i medici di cure primarie per valutare le loro conoscenze/attitudini sulle sigarette elettroniche (SE) e il loro utilizzo come mezzo per la cessazione da fumo.</p> <p>In generale, le attitudini dei medici verso la SE non erano a favore del loro uso per la cessazione dal fumo. Circa la metà di loro riportava di essere in grado di suggerire ai loro pazienti eventuali benefici (45,4%) e danni (53,7%) delle SE. Il 56,5% dei medici intervistati ha indicato di non conoscere le linee guida di riferimento sull'uso delle SE.</p> <p>Brett et al 2020, ha condotto una survey online per valutare le percezioni rispetto all'utilizzo della SE, le attitudini e la pratica clinica di 506 professionisti sanitari inglesi coinvolti nella cura di pazienti con tumore.</p> <p>Il 29% dei clinici (n=147) non raccomandava le SE per smettere di fumare, mentre circa il 51% (n=258) le raccomandava come misura di supporto per la cessazione da fumo. Il 20% (n=101) raccomandava la SE come sostituto parziale per la cessazione. Inoltre, il 57% degli intervistati riteneva di avere nozioni insufficienti e scarsa formazione (73%) per poter fornire sufficienti informazioni sull'utilizzo della SE e un ulteriore 36% (n=182) dichiarava di non conoscere l'efficacia di questo trattamento. I medici di medicina generale e le infermiere raccomandavano maggiormente le sigarette elettroniche ai pazienti con tumore rispetto ad altre figure professionali.</p> <p>Bibliografia</p>	<p>Giudizi del panel: 15 varia, 1 non so</p> <p>Mancano dati nel contesto italiano</p>
---	--	--

	<p>Kwon M, Park E. Perceptions and Sentiments About Electronic Cigarettes on Social Media Platforms: Systematic Review. JMIR Public Health Surveill. 2020 Jan 15;6(1):e13673.</p> <p>Barrett R, Aldamkhi H. An Evaluation of the Knowledge and Perceptions of Pharmacy Staff and Pre-Registration Students of E-Cigarettes Use: A Systematic Review. Tob Use Insights. 2021 Jun 14;14:1179173X211016867.</p> <p>Campbell K, Coleman-Haynes T, Bowker K, Cooper SE, Connelly S, Coleman T. Factors influencing the uptake and use of nicotine replacement therapy and e-cigarettes in pregnant women who smoke: a qualitative evidence synthesis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 22;5(5):CD013629.</p> <p>Erku, Daniel A, Gartner CE, Morphet, K, Steadman KJ. Beliefs and Self-reported Practices of Health Care Professionals Regarding Electronic Nicotine Delivery Systems: A Mixed-Methods Systematic Review and Synthesis. Nicotine & tobacco research 2020;22(5):619-629</p> <p>Salloum RG, LeLaurin JH, Lee Ji-Hyun, Lafata JE, Williams M, Wang Yu et al. Primary Care Physician Perspectives on Recommending E-cigarettes to Smokers: a Best-Worst Discrete Choice Experiment. J Gen internal medicine 2021;36(11):3353-3360</p> <p>Brett J et al. Electronic cigarettes as a smoking cessation aid for patients with cancer: beliefs and behaviours of clinicians in the UK. Oncology 2020;10(11):</p>	
--	--	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del problema	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Effetti indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
Qualità delle prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante e incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente e nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente e a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né l'intervento né il	Probabilmente e a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso

Giudizi							
			confronto				
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilment e nessun impatto	Probabilment e aumentata	Aumentata	Varia	Non so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilment e si	Si		Varia	Non so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Vari a	Non so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	○

Conclusioni

Raccomandazione

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto a supporto comportamentale o nessun supporto nei consumatori di tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nei consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, dovrebbe essere usata la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto al solo supporto comportamentale/nessun supporto?

Autori: Vecchi S, Amato L.

№ degli studi	Certainty assessment						№ di pazienti		Effetto		Qualità delle prove
	Disegno dello studio	Rischi di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sigaretta elettronica senza nicotina	solo supporto comportamentale/nessun supporto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	

Numero di persone astinenti al più lungo follow up

2 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	14/197 (7.1%)	8/191 (4.2%)	RR 1.74 (0.76 a 3.96)	31 più per 1.000 (da 10 meno a 124 più)	⊕⊕○○ Bassa
------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--------------	------------------------------	--	---------------

Numero di persone con qualsiasi evento avverso

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	118/127 (92.9%)	88/121 (72.7%)	RR 1.28 (1.13 a 1.44)	204 più per 1.000 (da 95 più a 320 più)	⊕⊕○○ Bassa
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	--	---------------

Numero di persone con eventi avversi gravi

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio ^c	nessuno	5/127 (3.9%)	4/121 (3.3%)	RR 1.19 (0.33 a 4.33)	6 più per 1.000 (da 22 meno a 110 più)	⊕⊕○○ Bassa
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------------	---------	--------------	--------------	------------------------------	---	---------------

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello perché uno studio ad alto rischio di distorsione per il reporting selettivo
- Abbassato di un livello per bassa numerosità del campione
- Abbassato di due livelli per numerosità campionaria molto bassa

Bibliografia

- Eisenberg MJ, Hébert-Losier M, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(18):1844-54
- Lucchiari C, Masiero M, Veronesi G, Maisonneuve P, Spina S, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: randomized controlled trial protocol. JMIR Research Protocols 2016;5(1):e21

Report di valutazione economica

Valutazione economica dell'uso della sigaretta elettronica per la cessazione dal fumo: revisione sistematica della letteratura ed adattamento al contesto italiano.

Matteo Ruggeri

Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica delle sigarette elettroniche è molto eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e si riferiscono ad interventi regolatori inerenti l'introduzione nel mercato di questi dispositivi.

Inoltre, molti studi prendono in considerazione l'impatto sulla domanda di sigarette elettroniche del prezzo, sotto l'ipotesi che tali dispositivi siano essenzialmente ad uso e quindi a carico dei soggetti arruolati i programmi di smoke-quitting. Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di presentare le evidenze inerenti la sostenibilità in termini di costo efficacia dell'utilizzo delle sigarette elettroniche per la cessazione dal fumo. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

25. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
26. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
27. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
28. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale;
29. Si procede, laddove il materiale reperito lo consentisse, ad adattare le evidenze economiche reperite (o alcune di esse) alla realtà italiana.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione: fumatori che hanno deciso di smettere;

Intervento: utilizzo delle sigarette elettroniche;

Comparatore: trattamenti farmacologici o interventi di counselling o nessun trattamento

Outcomes: cost/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato;

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche "piene", ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici.

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: pubmed, embase, econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (Drummond, 2005; Ruggeri, 2015) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

16. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
17. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
18. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Adattamento al contesto italiano

È stata effettuata una analisi dei costi per ricostruire il costo terapia relativo al contesto italiano. Per fare questo sono stati identificati:

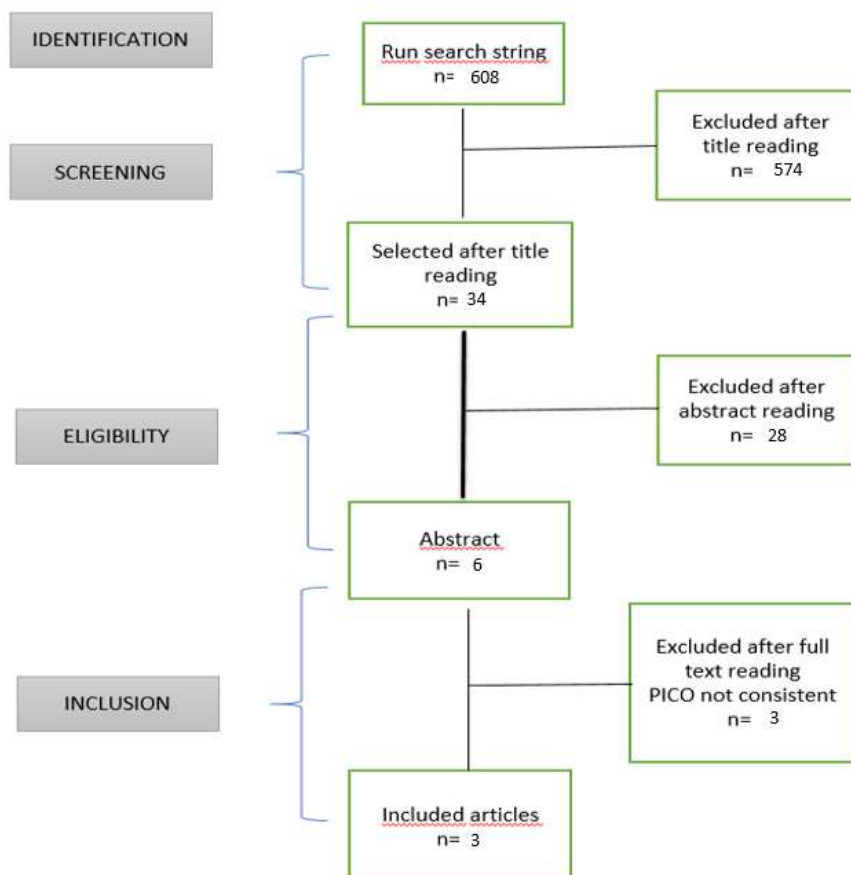
- I costi del dispositivo elettronico;
- I costi delle ricariche.

Risultati

Estrapolazione delle evidenze

La ricerca di letteratura ha prodotto 608 lavori. Di questi ad una prima lettura del titolo ne sono stati esclusi 574. Il motivo era riconducibile: al fatto che non fossero valutazioni economiche o che non prendessero in considerazione l'utilizzo di sigaretta elettronica. Dei 34 rimasti, dopo la lettura dell'abstract ne sono stati esclusi 28 e successivamente 3 dopo la lettura dell'intero articolo. Alla fine gli articoli inclusi sono stati 3. La figura 1. Presenta la flow chart PRISMA che descrive il processo di selezione dei lavori.

Figura 1. Flow chart revisione della letteratura



Descrizione delle evidenze

Hayek et al.

Il lavoro di Hayek et al. (2019) presenta uno studio randomizzato controllato che confronta le sigarette elettroniche con la terapia sostitutiva della nicotina (NRT).

I partecipanti erano 886 fumatori di età ≥ 18 anni, non in gravidanza o in allattamento, che non avevano una preferenza per l'uso o meno di NRT o sigarette elettroniche nel tentativo di smettere e attualmente non utilizzavano NRT o sigarette elettroniche.

Un braccio ha ricevuto NRT a scelta (singola o combinata), fornita per un massimo di 12 settimane. Il braccio della sigaretta elettronica ha ricevuto uno starter pack per sigaretta elettronica ed è stato incoraggiato ad acquistare liquidi elettronici e prodotti per sigaretta elettronica aggiuntivi a sua scelta. Entrambe i bracci hanno ricevuto lo stesso supporto comportamentale standard. I partecipanti hanno partecipato a sessioni settimanali presso il loro SSS (Stop Smoking Service), come da prassi standard, e hanno fornito dati sui risultati a 4 settimane. Sono stati poi seguiti telefonicamente a 6 e 12 mesi. I partecipanti che riferivano di astinenza o almeno una riduzione del 50% del fumo a 12 mesi sono stati invitati a partecipare per la convalida del monossido di carbonio (CO).

L'esito primario era il tasso di astinenza sostenuta convalidato da CO a 52 settimane dopo la data di cessazione target. Sono state anche condotte diverse analisi di sensibilità. I partecipanti persi al follow-up o che non hanno fornito la convalida biochimica sono stati inclusi come non astenuti. Gli esiti secondari includevano tassi di astinenza prolungata convalidati con CO tra 26 e 52 settimane, tassi di astinenza in momenti precedenti [4 settimane (convalidato con CO) e 26 settimane (autovalutazione)], riduzione del fumo e assunzione di fumo convalidata da CO di ≥ 50 % e aderenza e valutazioni al trattamento. È stata inoltre condotta un'analisi costo-efficacia dell'intervento.

Il costo dell'intervento comprendeva anche un periodo di formazione a cui erano sottoposti i consulenti SSS su come utilizzare il prodotto prima di poter fornire con sicurezza consigli ai fumatori sul prodotto. La formazione è stata stimata in 1 ora ed è stata fornita una volta per ogni sito da due membri del team di ricerca. Ciascuno è stato dotato di un kit dimostrativo al costo di £ 19,35, inclusi liquidi e accessori. Per riflettere la pratica di routine in caso di implementazione dell'intervento, tutti i partecipanti sono stati valutati come consulenti, che era la media della fascia retributiva 5 e 6 del SSN. Compresi salari, spese generali e capitale, il costo è stato stimato in £ 37 all'ora per i consulenti e £ 42 all'ora per i formatori.

La qualità della vita correlata alla salute è stata misurata utilizzando l'EQ-5D-5L.

I risultati derivanti dal trial sono stati poi proiettati nel tempo attraverso l'utilizzo di una catena Markoviana. L'esito dell'analisi ha consentito di attribuire la dominanza alla sigaretta elettronica, grazie ad un aumento di 0,01 QALYs ed un risparmio di £ 75 in confronto con NRT. L'analisi di sensibilità ha dimostrato come, al variare dei parametri inclusi nel modello, l'utilizzo della sigaretta elettronica si riveli costo efficace nel 70% dei casi.

Petrović-van der Deen et al.

Petrović-van der Deen et al. (2019) hanno modellato, considerando l'incertezza, l'impatto sulla salute e sui costi della liberalizzazione del mercato della nicotina vaporizzata in un paese ad alto reddito, la Nuova Zelanda (NZ). È stato utilizzato un modello multistato che includeva 16 malattie legate al tabacco per simulare gli anni di vita aggiustati per la qualità della vita (QALY) e i costi del sistema sanitario. È stato stimato che la liberalizzazione del mercato di questi prodotti consentirebbe di guadagnare 236.000 QALY (intervallo di confidenza del 95% [UI] = da 27.000 a 457.000) ed un risparmio di NZ \$ 3,4 miliardi (2011 NZ\$) (95% UI = NZ\$ 370 milioni a NZ\$ 7,1 miliardi) o 2,5 miliardi di dollari USA (2017 NZ\$). L'incertezza sui QALY guadagnati è stata principalmente determinata dall'incertezza sull'impatto dei prodotti a base di nicotina vaporizzata sui tassi di cessazione dell'intera popolazione e sul rischio relativo per la salute della nicotina vaporizzata rispetto al fumo. Il modello ha suggerito che un ambiente normativo abbastanza permissivo rispetto ai prodotti a base di nicotina vaporizzata consente di ottenere un guadagno netto in termini di salute e risparmi sui costi, anche se con ampia incertezza. I risultati suggeriscono che le strategie ottimali sono anche influenzate da consigli mirati per smettere di fumare, regolamenti sui componenti chimici di questi prodotti e limiti di marketing e di età.

Keeney et al.

Il lavoro di Keeney et al. (2021) mirava a confrontare il rapporto costo-efficacia dei trattamenti farmacologici per aiutare a smettere di fumare, compresi NRT e sigarette elettroniche. La popolazione presa in considerazione nella decisione era costituita da fumatori nel Regno Unito di età ≥ 18 anni motivati a smettere di fumare. La prospettiva adottata è quella del SSN per i costi e gli effetti sulla salute sull'individuo per i risultati, in linea con la guida NICE. È stato considerato un orizzonte temporale che copriva l'intera vita, utilizzando un modello di simulazione di coorte per prevedere i costi e le utilità nel corso della vita di un partecipante. Il costo delle sigarette elettroniche era derivato dalla letteratura. Le sigarette elettroniche non sono autorizzate dal punto di vista medico nel Regno Unito. Per valorizzarne il costo è stata ipotizzata una fornitura di 12 settimane di sigarette elettroniche (sigaretta elettronica + 3,55 ml di liquido al giorno, incluso un atomizzatore sostitutivo nei mesi 2 e 3) per un totale di € 93,80 che equivale a circa £ 82.125.

Questa analisi ha dimostrato che, nel caso di base, la sigaretta elettronica a basso dosaggio sembra essere l'intervento più conveniente per un valore pari a £ 56/QALY. Tuttavia, questi risultati sono incerti, poiché nessun intervento ha più del 40% di probabilità di essere l'intervento più conveniente con una disponibilità a pagare superiore a £ 5000/QALY. Le analisi EVPI (Expected Value for Perfect Information) hanno indicato che uno studio che confronti le sigarette elettroniche con un comparatore attivo come vareniclina, bupropione o NRT, potrebbe essere un investimento in ricerca profittevole.

Valutazione della qualità delle evidenze

Le tabelle 1.-4. mostrano i risultati della valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità delle evidenze dello studio di Hayek et al. (2019) e Keeney et al. (2021). La qualità degli studi è ottima in entrambe i casi (95% e 96%). Gli esiti delle valutazioni di generalizzabilità riportano che i risultati dello studio possono essere considerati trasferibili al contesto italiano. Ovviamente, questa valutazione riguarda l'esito finale della valutazione che è a favore dell'uso delle sigarette elettroniche. Tuttavia, in merito all'ammontare dei risparmi derivanti dall'implementazione di questa strategia, occorre tenere in considerazione il prezzo delle sigarette elettroniche e dei trattamenti con cui ne viene confrontato l'utilizzo, che dovrebbero essere rappresentativi del mercato italiano.

Tabella 1. Hayek et al. (2019). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	1
DISCOUNT RATES	1
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	1
ESTIMATING RESOURCES AND COST	1
CURRENCY AND CONVERSION	0
CHOICE OF MODEL	1
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	1
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	1
<i>DISCUSSION</i>	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	95%

Tabella 2. Hayek et al. (2019). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	1
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	1
adoption of a broad study perspective	1
clinical and cost data referring to the entire population	1
preference data relevant to the study population	1
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	1
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	Na
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	Na
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	1
separate reporting of resources and unit costs	1
RESULT	Generalizzabile

Tabella 3. Keeney et al. (2021). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	1
ABSTRACT	1
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	1
SETTING AND LOCATION	1
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	1
DISCOUNT RATES	1
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	1
ESTIMATING RESOURCES AND COST	1
CURRENCY AND CONVERSION	1
CHOICE OF MODEL	1
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	1
<i>RESULTS</i>	

STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	1
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	1
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	96%

Tabella 4. Keeney et al. (2021). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	Na
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	1
adoption of a broad study perspective	1
clinical and cost data referring to the entire population	1
preference data relevant to the study population	1
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	1
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	1
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	1
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	1
separate reporting of resources and unit costs	1
RESULT	Generalizzabile

La tabella 5. riporta i risultati della valutazione della qualità e della generalizzabilità dello studio di Petrović-van der Deen (2019). Lo studio complessivamente presenta una qualità metodologica medio – alta (62%). Tra i limiti principali sono da segnalare: la mancanza di una prospettiva chiara, dell'esplicitazione del tasso di sconto e della definizione specifica di una popolazione target, oltre che l'analisi di sensibilità. La valutazione della generalizzabilità infine mostra come, la mancanza della prospettiva chiaramente esplicitata, il contesto sociale e legale e la mancanza di un'analisi di sensibilità probabilistica, rendano il lavoro non trasferibile ad un contesto diverso dal quale esso è stato disegnato e condotto.

Tabella 5. Petrović-van der Deen (2019). Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	YES(NO)
TITLE AND ABSTRACT	
TITLE	1
ABSTRACT	1
INTRODUCTION	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	1

<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	0
SETTING AND LOCATION	0
STUDY PERSPECTIVE	1
COMPARATORS	1
TIME HORIZON	1
DISCOUNT RATES	1
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	1
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	1
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	1
ESTIMATING RESOURCES AND COST	0
CURRENCY AND CONVERSION	0
CHOICE OF MODEL	0
ASSUMPTIONS	1
ANALYTIC METHODS	1
<i>RESULTS</i>	
STUDY PARAMETERS	1
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	1
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	0
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	0
<i>DISCUSSION</i>	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	0
<i>OTHER</i>	
SOURCE OF FUNDING	1
CONFLICT OF INTEREST	1
TOTAL	62%

Tabella 6. Petrović-van der Deen (2019). Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	YES(NO)
multicenter study (only for trial based)	Na
context and description of the alternatives	1
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	0
adoption of a broad study perspective	0
clinical and cost data referring to the entire population	1
preference data relevant to the study population	1
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	0
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	1
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	0
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	1

Conclusioni

Dalle evidenze esaminate sembrerebbe che l'utilizzo della sigaretta elettronica sia da ritenersi costo efficace. Tuttavia c'è bisogno di ulteriori studi soprattutto per valutare l'adattabilità delle evidenze reperite al contesto socio culturale ed organizzativo italiano.

Bibliografia

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S et al (2013) Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 29(2):117–122
2. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Spring;21(2):165-71. PMID: 15921055.
3. Ruggeri M, Manca A, Coretti S, Codella P, Iacopino V, Romano F, Mascia D, Orlando V, Cicchetti A. Investigating the Generalizability of Economic Evaluations Conducted in Italy: A Critical Review. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):709-20. Doi: 10.1016/j.jval.2015.03.1795. PMID: 26297100.
4. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30699054.
5. Keeney E, Welton NJ, Stevenson M, Dalili MN, López-López JA, Caldwell DM, Phillippo DM, Munafò MR, Thomas KH. Cost-Effectiveness Analysis of Smoking Cessation Interventions in the United Kingdom Accounting for Major Neuropsychiatric Adverse Events. *Value Health*. 2021 Jun;24(6):780-788. doi: 10.1016/j.jval.2020.12.012. Epub 2021 Mar 11. PMID: 34119075; PMCID: PMC8177405.
6. Petrović-van der Deen FS, Wilson N, Crothers A, Cleghorn CL, Gartner C, Blakely T. Potential Country-level Health and Cost Impacts of Legalizing Domestic Sale of Vaporized Nicotine Products. *Epidemiology*. 2019 May;30(3):396-404. doi: 10.1097/EDE.0000000000000975. PMID: 30789423.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sull'efficacia della sigaretta elettronica.

Nella valutazione degli interessi è stato identificato un conflitto potenzialmente rilevante rispetto alla tematica oggetto del quesito clinico, ed è stata decisa la misura 2b: "piena partecipazione ai lavori del panel con disclosure pubblica dell'interesse durante il panel meeting e nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce".

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni relative al quesito “*Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina qual è l'efficacia delle sigarette elettroniche rispetto a trattamenti farmacologici o interventi di counselling o nessun trattamento?*” ha avuto la durata di 4 settimane, dal 2 al 16 maggio 2022.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica sulle seguenti raccomandazioni:

Nei consumatori di sigarette di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionata, basata su una qualità moderata delle prove]

Per questa raccomandazione, nessun commento, né grado di accordo espresso da parte dello stakeholder.

Nei consumatori di sigarette di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto alla terapia sostitutiva con nicotina (NRT). [Raccomandazione condizionata, basata su una qualità bassa delle prove]

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 1 stakeholder, appartenente ad Associazioni di pazienti e familiari/caregiver e rappresentanti dei cittadini, ha risposto ai questionari predisposti per le seguenti Raccomandazioni, di cui si riporta per ognuna anche il grafico che illustra il grado di accordo espresso dallo stakeholder per ciascuna domanda del questionario.

Tabella 1. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

Nei consumatori di sigarette di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto a vareniclina. [Raccomandazione condizionata, basata su una qualità molto bassa delle prove]

Tabella 2. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	5
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	5
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

*Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 4 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Preso atto dei commenti degli stakeholder, e forniti i necessari chiarimenti, il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG.

INTERVENTI FARMACOLOGICI CON SUPPORTO COMPORTAMENTALE

FARMACOTERAPIA CON COUNSELLING

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo rispetto al solo trattamento farmacologico o al solo intervento di counselling individuale o di gruppo?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico, formulato seguendo l'approccio PICO, sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute

Interventi: trattamento farmacologico in mono o politerapia (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) + counseling individuale e di gruppo comportamentale

Confronto: Solo trattamento farmacologico in mono o politerapia (NRT bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) o solo counseling individuale e di gruppo comportamentale

Esiti: Numero di astinenti dal fumo di tabacco (follow up \geq 6 mesi), Numero di persone che cessano di fumare (6-12 mesi), Numero di persone con qualsiasi evento avverso, Numero di persone con eventi avversi gravi, Numero di persone che ricadono all'abitudine al fumo, Numero di persone che abbandonano il trattamento

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.

Strategie di ricerca

Banca dati: The Cochrane Library issue 9, 2020

- #1 MeSH descriptor: [Tobacco Use] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Products] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Tobacco Smoke Pollution] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Tobacco] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Devices] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Smoke] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Nicotine] explode all trees
- #11 (smoking* or smoker* or antismok* or anti smok* or anti-smok* or tobacco* or nicotin* or cigar* or cigs):ti,ab
- #12 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping):ti,ab
- #13 (bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*):ti,ab
- #14 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist*):ti,ab
- #15 {or #1-#14} in Cochrane Reviews

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 18, 2020>

- 1 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 2 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))) .ti,ab,kf,kw.
- 3 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))) .ti,ab,kf,kw.
- 4 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)) .ti,ab,kf,kw.
- 5 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*) .ti,ab,kf,kw.
- 6 (handsearch* or hand search*) .ti,ab,kf,kw.

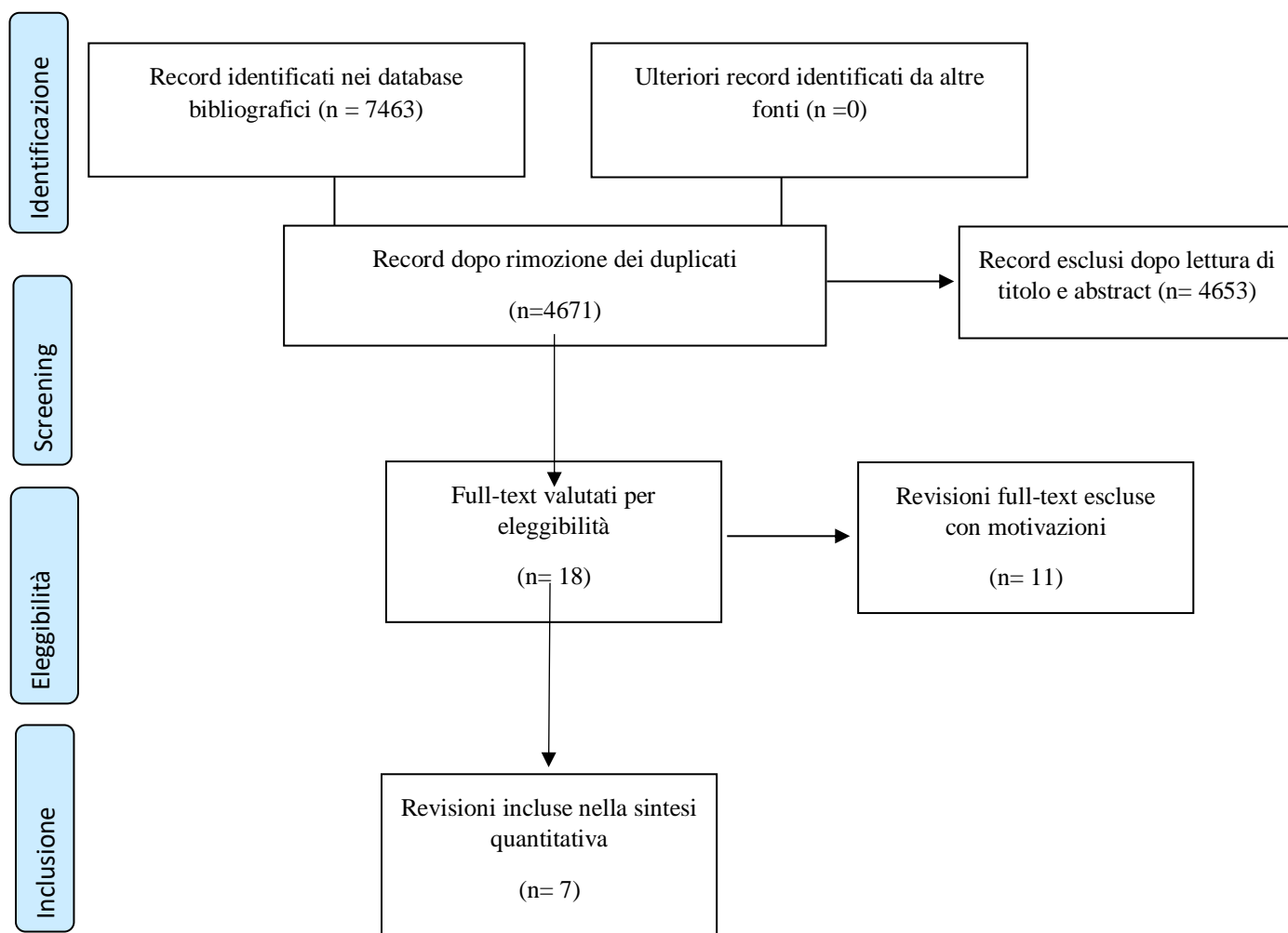
- 7 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 8 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
- 9 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 10 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
- 11 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. (19701)
- 12 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
- 13 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
- 14 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
- 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*).ti,ab.
- 17 (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
- 18 (electronic adj3 cig*).ti,ab.
- 19 (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping).ti,ab.
- 20 (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*).ti,ab.
- 21 (bupropion* or zyban* or varenicline* or champix* or nicorette* or niquitin* or nicotinell* or nicassist* or nrt).ti,ab.
- 22 "Tobacco Use Disorder"/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 23 exp Smoking/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 24 smoking cessation/
- 25 nicotine replacement therapy.mp. or "Tobacco Use Cessation Devices"/
- 26 nicotine patch/
- 27 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 15 and 27

Banca data: Embase <1974 to 2020 September 18>

1. "systematic review"/ or meta analysis/
2. "meta analysis (topic)"/
3. "systematic review (topic)"/
4. biomedical technology assessment/
5. ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
6. (quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
7. ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*).ti,ab.
8. (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
9. (handsearch* or hand search*).ti,ab.
10. (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
11. (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
12. (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
13. (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
14. (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
15. (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
16. (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
17. (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
18. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
19. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20. exp smoking/dt, th
21. smoking cessation program/
22. nicotine replacement therapy/
23. nicotine gum/
24. nicotine lozenge/
25. nicotine patch/ (2133)
26. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) adj3 (smoking or cigar* or cigs or tobacco* or smoker* or bidi or bidis or kretek or hand roll* or handroll*).ti,ab. (50363)
27. (antismok* or anti smok* or anti-smok*).ti,ab.
28. (nicotine adj3 (replacement or gum* or inhaled or inhaler* or inhalant* or inhalator* or spray* or lozenge* or tablet* or transdermal* or patch* or therap* or vaccin* or device* or gel* or pastille*).ti,ab.

29. *tobacco dependence/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
30. *smoking cessation/
31. electronic cigarette/ and smoking cessation/
32. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (electronic adj3 cig*)).ti,ab.
33. ((quit or quits or quitting or stop or stops or stopping or stopped or stoppage or cease or ceases or ceasing or cessation or cut or cuts or cutting or abstain* or abstinen*) and (ecig* or e-cig* or e-voke* or vape* or vaping)).ti,ab.
34. 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 19 and 34

Processo di selezione degli studi



Revisioni Sistematiche escluse e motivi di esclusione

Riferimento bibliografico	motivo di esclusione
Apollonio D, Philipps R, Bero L. Interventions for tobacco use cessation in people in treatment for or recovery from substance use disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(11).	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione
Bhatia U, Nadkarni A, Murthy P, Rao R, Crome I. Recent advances in treatment for older people with substance use problems: An updated systematic and narrative review. European Geriatric Medicine. 2015;6(6):580-6.	Revisione non sistematica (narrativa)
Carson-Chahhoud KV, Livingstone-Banks J, Sharrad KJ, Kopsaftis Z, Brinn MP, To-A-Nan R, et al. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(10).	Tipo di obiettivo non compreso nei criteri di inclusione
Chehab OM, Dakik HA. Interventions for smoking cessation in patients admitted with Acute Coronary Syndrome: a review. Postgraduate medical journal. 2018;94(1108):116-20.	Overview narrativa, nessun dato estraibile

Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(11).	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade HD, Kaur H, Goel S. Smoking cessation interventions for pulmonary tuberculosis treatment outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(1).	Nessun studio incluso
McCarter K, Martinez U, Britton B, Baker A, Bonevski B, Carter G, et al. Smoking cessation care among patients with head and neck cancer: a systematic review. BMJ open. 2016;6(9):e012296.	Non include studi con tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2015;163(8):608-21.	overview che include la precedente versione (del 2013) della RS Stead 2016
Pearsall R, Smith DJ, Geddes JR. Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ open. 2019;9(11):e027389.	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Thurgood SL, McNeill A, Clark-Carter D, Brose LS. A Systematic Review of Smoking Cessation Interventions for Adults in Substance Abuse Treatment or Recovery. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. 2016;18(5):993-1001	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione e data di ricerca precedente le revisioni incluse
Zeng L, Yu X, Yu T, Xiao J, Huang Y. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(6).	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione

Sintesi delle caratteristiche generali degli studi

Revisioni sistematiche					
Studio	Fonte di studi e data di aggiornamento	Popolazione in studio	Esiti considerati	Setting	Numero studi inclusi nella RS (N)
Hartman-Boyce 2018 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), MEDLINE Embase PsycINFO Data della ricerca: luglio 2017	Fumatori di tabacco adulti	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up da 6 mesi in su. Eventi avversi	Centi di cure primarie, ospedale, comunità, cliniche	133 RCT (64.640) (dal 1983- 2017)
Hartman-Boyce 2019 RS Cochrane	Cochrane Tobacco Addiction Group Specialised Register, clinicaltrials.gov e ICTRP	Fumatori di tabacco adulti	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up da 6 mesi in su.	Qualsiasi	83 RCT (29.536) (dal 1991 – 2018)

	Data della ricerca: giugno 2018				
Hollands 2019 RS Cochrane	Data della ricerca: settembre 2018	Fumatori di tabacco adulti	Aderenza ai farmaci per la dipendenza dal tabacco.	Clinico	10 RCT (3.655) (dal 1983- 2017)
Lightfoot 2020 Revisione narrativa	CINAHL Plus, MEDLINE, AMED, PsycINFO via EBSCOhost, EMBASE via OVID, PubMed, and Cochrane Library Data della ricerca: marzo 2019	Fumatori adulti con diagnosi di un problema di salute mentale riconosciuto dal DSM-IV o dall'ICD-10	Numero di sigarette fumate al giorno; astinenza puntuale di 7 giorni; e astinenza continua, monossido di carbonio espirato verificato biochimicamente .	Ambulatori, centri di ricerca, centri psichiatrici e di salute mentale, comunità	13 RCT (1.497) (dal 2000 - 2016)
Livingstone- Banks 2019 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL), MEDLINE; Embase; PsycINFO Data della ricerca: febbraio 2018	Persone che avevano smesso di fumare da sole; che erano in astinenza forzata, che avessero o meno l'intenzione di smettere e fumatori che partecipavano a programmi di trattamento per la cessazione	Astinenza (anche il numero di partecipanti che non fumano al momento della valutazione, ma non necessariamente in modo continuo dal trattamento) al follow-up di almeno sei mesi	Qualsiasi	77 RCT (67.285),
Secades-Villa 2017	Pubmed, Psycinfo, Dialnet e Web of knowledge Data della ricerca: settembre 2017	Fumatori adulti con depressione maggiore in corso o sintomi depressivi	Definizione di astinenza, durata del follow-up e convalida biochimica validazione	Qualsiasi	
Stead 2016 RS Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO Data della ricerca: marzo 2019	Fumatori di tabacco adulti ad eccezione di donne incinta e adolescenti	Cessazione del fumo al follow- up più lungo: astinenza, preferendo l'astinenza sostenuta a quella a prevalenza puntuale e tassi biochimicamente validati, se disponibili	Qualsiasi	53 RCT (25.000) (dal 1988 al 2015)

Bibliografia delle RS incluse come fonti di studi

1. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5).
2. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(6).
3. Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(8).
4. Lightfoot K, Panagiotaki G, Nobes G. Effectiveness of psychological interventions for smoking cessation in adults with mental health problems: A systematic review. *British journal of health psychology*. 2020;25(3):615-38.
5. Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, West R, Jarvis M, Chubb E, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(10).
6. Secades-Villa R, Gonzalez-Roz A, Garcia-Perez A, Becona E. Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(12):e0188849.
7. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(3).

Evidence to Decision Framework (farmacoterapia +counselling vs counselling individuale o di gruppo)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, si dovrebbe utilizzare la farmacoterapia (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo rispetto al solo intervento di counselling individuale o di gruppo?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	Associazione counselling + trattamento farmacologico (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) a qualsiasi dosaggio e durata
CONFRONTO:	solo counselling
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo a 1 mese dal quit day, a fine intervento, a 6 mesi e a 12 mesi dal quit day; Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi evento avverso, eventi avversi gravi); Drop out
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non lo so 	CONFRONTO “COUNSELLING” PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO “COUNSELLING”					
	Counselling+trattamento farmacologico rispetto a counselling					
	Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 20					
	<hr/>					
Esiti		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con solo counselling	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico				
Astinenza al più lungo followup (>6m) - Overall valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/autoriferita		191 per 1.000 (167 a 219)	RR 1.48 (1.29 a 1.70)	9972 (22 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
Astinenza al più lungo followup (>6m) - NRT valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/autoriferita		175 per 1.000 (159 a 194)	RR 1.38 (1.25 a 1.53)	8737 (15 RCT) ^{1,2,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
Astinenza al più lungo follow up (>6m) - Bupropione valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/autoriferita		213 per 1.000 (133 a 341)	RR 1.88 (1.17 a 3.01)	378 (4 RCT) ^{3,5,8,9}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	

<p>Astinenza al più lungo follow up (>6m) - Vareniclina valutato con:</p> <p>astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p> <p>177 per 1.000</p>	<p>330 per 1.000 (248 a 439)</p>	<p>RR 1.86 612 (1.40 a (2 RCT)^{4,7} 2.48)</p> <p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>
<p>Astinenza al più lungo follow up - Popolazione generale valutato con:</p> <p>astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p> <p>122 per 1.000</p>	<p>177 per 1.000 (145 a 216)</p>	<p>RR 7336 1.45 (8 (1.19 a RCT)^{1,8,10,12,14,15,16, 22} 1.77)</p> <p>⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</p>
<p>Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con patologia psichiatrica valutato con:</p> <p>astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p> <p>160 per 1.000</p>	<p>309 per 1.000 (231 a 412)</p>	<p>RR 1.93 917 (1.44 a (6 RCT)^{3,4,5,7,11,18} 2.57)</p> <p>⊕⊕○○ Bassa^{a,d}</p>
<p>Astinenza al più lungo follow up - Pazienti ospedalizzati valutato con:</p> <p>astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p> <p>151 per 1.000</p>	<p>275 per 1.000 (147 a 511)</p>	<p>RR 1.82 895 (0.97 a (5 RCT)^{6,13,17,20,21} 3.38)</p> <p>⊕○○○ Molto bassa^{a,e,f}</p>

<p>Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con comorbidità valutato con:</p> <p>astinenza 131 per continuativa/ 1.000 puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p>	<p>113 per 1.000 (76 a 168)</p>	<p>RR 0.86 715 (0.58 a (2 RCT)^{2,19} 1.28)</p>	<p> Molto bassa^{a,g,h}</p>
<p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Wong VT, Hedley AJ, Lam TH. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. <i>Addiction</i>. 2011 Jun;106(6):1155-63. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03363.x. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Lo SS, Yip AW, Kok WM, Ho SY, Lam TH. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. <i>Am J Prev Med</i>. 2010 Sep;39(3):251-8. doi: 10.1016/j.amepre.2010.05.006. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. <i>Nicotine Tob Res</i>. 2001 Nov;3(4):397-403. doi: 10.1080/14622200110073920.. Evins, A. E., Cather, C., Pratt, S. A., Pachas, G., Hoepfner, S., Goff, D., et al. Maintenance treatment with Varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A randomized clinical trial. <i>JAMA</i>; 2014. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, Henderson DC, Schoenfeld DA, Goff DC, Rigotti NA. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. <i>J Clin Psychopharmacol</i>. 2005 Jun;25(3):218-25. doi: 10.1097/01.jcp.0000162802.54076.18. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. <i>Chest</i>. 2007 Feb;131(2):446-52. doi: 10.1378/chest.06-1587. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i>. 2013 Sep 17;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005. Erratum in: <i>Ann Intern Med</i>. 2013 Oct 15;159(8):576. McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL, Jorenby DE, Shiffman S, Fiore MC, Baker TB. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. <i>Nicotine Tob Res</i>. 2008 Apr;10(4):717-29. doi: 10.1080/14622200801968343. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. <i>Arch Gen Psychiatry</i>. 2002 Oct;59(10):930-6. doi: 10.1001/archpsyc.59.10.930.. Ward KD, Asfar T, Al Ali R, Rastam S, Weg MW, Eissenberg T, Maziak W. Randomized trial of the effectiveness of combined behavioral/pharmacological smoking cessation treatment in Syrian primary care clinics. <i>Addiction</i>. 2013 Feb;108(2):394-403. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04048.x. Epub 2012 Nov 19. Thorsteinsson HS, Gillin JC, Patten CA, Golshan S, Sutton LD, Drummond S, Clark CP, Kelsoe J, Rapaport M. The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression. <i>Neuropsychopharmacology</i>. 2001 Apr;24(4):350-8. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00217-7. 			

	<p>12.N, Segnan, A, Ponti, RN, Battista, C, Senore, S, Rosso, al, Shapiro,SH,et. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. <i>Cancer Causes and Control</i>; 1991.</p> <p>13.R, Reid, A, Pipe, L, Higginson, K, Johnson, MS, D'Angelo, al, Cooke,D,et. Stepped care approach to smoking cessation in patients hospitalized for coronary artery disease. <i>Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation</i>; 2003.</p> <p>14.PL, Pirie, CM, McBride, WL, Hellerstedt, RW, Jeffery, DK, Hatsukami, S, Allen, al, et. Smoking cessation in women concerned about weight. <i>American Journal of Public Health</i>; 1992.</p> <p>15.UB, Otero, CA, Perez, M, Szklo, GA, Esteves, MM, dePinho, AS, Szklo, al, et. Randomized clinical trial: effectiveness of the cognitive-behavioral approach and the use of nicotine replacement transdermal patches for smoking cessation among adults in Rio de Janeiro, Brazil. <i>Cadernos de Saude Publica</i> 2006.</p> <p>16.M, Nebot, C, Cabezas. Does nurse counseling or offer of nicotine gum improve the effectiveness of physician smoking-cessation advice?. <i>Family Practice Research Journal</i>; 1992.</p> <p>17.A, Molyneux, S, Lewis, U, Leivers, A, Anderton, M, Antoniak, al, Brackenridge,A,et. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. <i>Thorax</i>; 2003.</p> <p>18.T, Kinnunen, T, Korhonen, AJ., Garvey. Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms insmoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial.. <i>International journalof psychiatry in medicine.</i>; 2008.</p> <p>19.S, Hand, S, Edwards, IA, Campbell, R, Cannings. Controlled trial of three weeks nicotine replacement treatment in hospital patients also given advice and support. <i>Thorax</i>; 2002.</p> <p>20.K, Brandstein. A proactive smoking cessation intervention with hospitalized smokers: A randomized controlled trial. PhD Dissertation, University of California San Diego & San Diego State University; 2011.</p> <p>21.SF, Lewis, TM, Piasecki, MC, Fiore, JE, Anderson, TB, Baker. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: A randomized clinical trial. <i>Preventive Medicine</i>; 1998.</p> <p>22.Hollis JF, McAfee TA, Fellows JL,Zbikowski SM,Stark M,Riedlinger K.. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. <i>Tobacco Control</i> 2007;16(Suppl 1):i53-9. <i>Tobacco Control</i> 2007</p> <p>a. Abbassato di un livello per eterogeneità degli interventi</p> <p>b. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata I2:69%</p> <p>c. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto al bias di selezione in uno studio e non chiaro in tre studi, rischio di distorsione non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai bracci in tre studi e rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti in due studi</p> <p>d. Abbassato di un livello per rischio non chiaro per bias di selezione e incompletezza dei dati per gli esiti nella maggior parte degli studi inclusi</p> <p>e. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I2:67%</p> <p>f. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p> <p>g. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai bracci in uno studio e non chiaro nell'altro studio; rischio non chiaro rispetto al bias di selezione in due studi</p> <p>h. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p>	
--	---	--

	<p><i>Altri dati.</i></p> <p>In uno degli studi inclusi nelle analisi (Hollis et al., 2007) il disegno di studio era fattoriale 3 (counselling) x 2 (NRT) in cui i partecipanti (n=4614) erano randomizzati in 3 gruppi che ricevevano rispettivamente counselling breve (1 chiamata di 15 minuti), moderato (1 sessione di 40 minuti iniziale seguita da una breve chiamata al follow-up), intensivo (1 sessione iniziale di 30-40 minuti più 4 chiamate aggiuntive) ognuno era confrontato con un gruppo che riceveva lo stesso tipo di counselling in associazione all'offerta di NRT.</p> <p>Nelle analisi sopradescritte i dati relativi all'esito astinenza sono presentati in maniera cumulativa confrontando in unico gruppo l'intervento di counselling (breve, moderato, intensivo) in associazione con NRT rispetto a solo counselling (breve, moderato, intensivo). I dati disaggregati mostrano la stessa tendenza dei dati cumulativi.</p> <p>Le percentuali di astinenza a 12 mesi erano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17.1% (n=148) in 868 partecipanti che ricevevano counselling breve e NRT rispetto a 11.7% (n=102) in 872 partecipanti che ricevevano solo counselling breve; - 20.1% (n=143) in 715 partecipanti che ricevevano counselling moderato e NRT rispetto a 13.8% (n=99) in 718 partecipanti che ricevevano solo counselling moderato; - 21.2% (n=153) in 721 partecipanti che ricevevano counselling intensivo e NRT rispetto a 14.3% (n=103) in 720 partecipanti che ricevevano solo counselling intensivo. <p><i>Esiti e sottogruppi con studi singoli</i></p> <p>I seguenti esiti per i relativi sottogruppi di popolazione e trattamento farmacologico sono stati reperiti in singoli studi.</p> <p>Esito: astinenza al più lungo follow-up per popolazione mista, trattamento con Nortriptilina: 1 studio [9], 109 partecipanti RR: 1.23 (IC95% da 0.52 a 2.91)</p> <p>Esito: astinenza al più lungo follow-up trattamento in politerapia: 1 studio [6], 209 partecipanti RR: 3.67 (IC85% 1.86 - 7.23)</p>	
--	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>CONFRONTO "COUNSELLING" PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO "COUNSELLING"</p>	<p>Successivamente alla formulazione della raccomandazione è stato pubblicato uno studio RCT che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità della citisina per la cessazione da fumo di tabacco somministrata a due diversi dosaggi, rispettivamente, in</p>

Counselling+trattamento farmacologico rispetto a counselling

Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con solo counselling	Rischio associazione intervento counselling trattamento farmacologico	con di con			
Dropout	320 per 1.000	275 per (240 a 314)	1.000	RR 0.86 (0.75 a 0.98)	7417 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13}	⊕⊕⊕⊕ Molto bassa ^{a,b,d}
Dropout - Brupropione	281 per 1.000	225 per (157 a 323)	1.000	RR 0.80 (0.56 a 1.15)	360 (3 RCT) ^{4,6,7}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,c}
Dropout - Vareniclina	247 per 1.000	153 per (99 a 237)	1.000	RR 0.62 (0.40 a 0.96)	612 (2 RCT) ^{3,5}	⊕⊕⊕⊕ Moderata ^a
Dropout - NRT	331 per 1.000	305 per (255 a 365)	1.000	RR 0.92 (0.77 a 1.10)	6374 (7 RCT) ^{1,2,8,9,10,11,13}	⊕⊕⊕⊕ Molto bassa ^{a,c,e}
Dropout - Popolazione generale	342 per 1.000	287 per (266 a 311)	1.000	RR 0.84 (0.78 a 0.91)	5587 (4 RCT) ^{2,6,8,13}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,c}
Dropout - Pazienti con patologia psichiatrica	255 per 1.000	166 per (123 a 225)	1.000	RR 0.65 (0.48 a 0.88)	703 (4 RCT) ^{3,4,5,9}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,f}
Numero di persone con eventi avversi	588 per 1.000	629 per (564 a 705)	1.000	RR 1.07 (0.96 a 1.20)	702 (3 RCT) ^{4,5,12}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,c}
Numero di persone con eventi avversi - Pazienti con patologie psichiatriche	613 per 1.000	662 per (588 a 741)	1.000	RR 1.08 (0.96 a 1.21)	578 (2 RCT) ^{4,5}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,c}

Bibliografia

1. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Wong VT, Hedley AJ, Lam TH. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for

combinazione con counselling. Lo studio ha evidenziato un tasso di astinenza a 12 mesi maggiore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (32.1% versus 7.3%), con un OR grezzo pari a 6.0 (IC95%: 4.0–9.2) e un OR aggiustato pari a 7.2 (IC95%: 4.6–11.2). Anche la prevalenza puntuale di astinenza a 7 giorni è risultata a favore del gruppo assegnato alla citisina, 37.5% (176 of 470) e 12.3% (49 of 399), rispettivamente, corrispondente a un OR pari a 4.3 (IC95%: 3.0–6.1). (Pastorino et al., 2022).

	<p>smokers not willing to quit smoking. <i>Addiction</i>. 2011 Jun;106(6):1155-63. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03363.x.</p> <p>2. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Lo SS, Yip AW, Kok WM, Ho SY, Lam TH. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. <i>Am J Prev Med</i>. 2010 Sep;39(3):251-8. doi: 10.1016/j.amepre.2010.05.006.</p> <p>3. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, Achtyes ED, Ayer D, Schoenfeld DA. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i>. 2014 Jan 8;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.</p> <p>4. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, Henderson DC, Schoenfeld DA, Goff DC, Rigotti NA. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. <i>J Clin Psychopharmacol</i>. 2005 Jun;25(3):218-25. doi: 10.1097/01.jcp.0000162802.54076.18.</p> <p>5. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i>. 2013 Sep 17;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005. Erratum in: <i>Ann Intern Med</i>. 2013 Oct 15;159(8):576.</p> <p>6. DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore,MC,et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2008.</p> <p>7.SM, Hall, GL, Humfleet, VI, Reus, RF, Munoz, DT, Hartz, R, Maude-Griffin. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. <i>Archives of General Psychiatry</i>; 2002.</p> <p>8.KD, Ward, T, Asfar, R, Al,Ali, S, Rastam, MW, Weg, T, Eissenberg, al, et. Randomized trial of the effectiveness of combined behavioral/pharmacological smoking cessation treatment in Syrian primary care clinics. <i>Addiction (Abingdon, England)</i>; 2013.</p> <p>9.HS, Thorsteinsson, JC, Gillin, CA, Patten, S, Golshan, LD, Sutton, S, Drummond, al., et. The effects of transdermalnicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression.. <i>Neuropsychopharmacology</i>; 2001.</p> <p>10.A, Molyneux, S, Lewis, U, Leivers, A, Anderton, M, Antoniak, al, Brackenridge,A,et. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. <i>Thorax</i>; 2003.</p> <p>11.K, Brandstein. A proactive smoking cessation intervention with hospitalized smokers: A randomized controlled trial. PhD Dissertation, University of California San Diego & San Diego State University; 2011.</p> <p>12.SF, Lewis, TM, Piasecki, MC, Fiore, JE, Anderson, TB, Baker. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: A randomized clinical trial. <i>Preventive Medicine</i>; 1998.</p> <p>13.Hollis JF, McAfee TA,Fellows JL,Zbikowski SM,Stark M,Riedlinger K.. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. <i>Tobacco Control</i> 2007;16(Suppl 1):i53-9.. <i>Tobacco Control</i> ; 2007</p> <p>a. Abbassato di un livello per eterogeneità degli interventi</p> <p>b. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p> <p>c. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p> <p>d. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I²:45%</p> <p>e. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I²:52%</p> <p>f. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in tutti i bias considerati in 2 studi e rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione in 1 studio.</p>	
--	--	--

	<p><i>Altri dati.</i></p> <p>In uno degli studi inclusi nelle analisi (Hollis et al., 2007) il disegno era un disegno fattoriale 3 (counselling) x 2 (NRT) in cui i partecipanti (n=4614) erano randomizzati in 3 gruppi che ricevevano rispettivamente counselling breve (1 chiamata di 15 minuti), moderato (1 sessione di 40 minuti iniziale seguita da una breve chiamata al follow-up), intensivo (1 sessione iniziale di 30-40 minuti più 4 chiamate aggiuntive) ognuno era confrontato con un gruppo che riceveva lo stesso tipo di counselling in associazione all'offerta di NRT.</p> <p>Nelle analisi sopradescritte i dati relativi all'esito drop-out sono presentati cumulativamente confrontando in unico gruppo counselling (breve, moderato, intensivo) in associazione con NRT rispetto a solo counselling (breve, moderato, intensivo). I dati disaggregati mostrano la stessa tendenza dei dati cumulativi.</p> <p>Il numero di drop-out (partecipanti che abbandonano il trattamento) era:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il 28.4% (n=241) di 868 partecipanti che ricevevano counselling breve e NRT rispetto al 35.4% (n=309) di 872 partecipanti che ricevevano solo counselling breve; - Il 28.1% (n=201) di 715 partecipanti che ricevevano counselling moderato e NRT rispetto al 34.4% (n=247) di 718 partecipanti che ricevevano solo counselling moderato; - Il 32.3% (n=233) di 721 partecipanti che ricevevano counselling intensivo e NRT rispetto al 36.7% (n=264) di 720 partecipanti che ricevevano solo counselling intensivo. <p><i>Esiti e sottogruppi con studi singoli</i></p> <p>I seguenti esiti per i relativi sottogruppi di popolazione e trattamento farmacologico sono stati reperiti in singoli studi.</p> <p>Esito dropout per pazienti con comorbidità trattamento con NRT: 1 studio [4], 675 partecipanti RR: 2.21 (IC95% da 1.14 a 4.32)</p> <p>Esito dropout per popolazione mista trattamento con Bupropione e Nortriptilina: 1 studio [7], 108 partecipanti RR: 0.64 (IC95% 0.26 – 1.59)</p> <p>Esito dropout per popolazione ospedalizzata trattamento con NRT: 1 studio [10], 182 partecipanti RR: 0.64 (IC95% 0.26 – 1.59)</p> <p>Esito: numero di persone con eventi avversi in pazienti ospedalizzati trattamento con NRT: 1 studio, 124 partecipanti RR: 1.03 (IC95% da 0.71 a 1.50)</p> <p>Esito: numero di persone con eventi avversi in pazienti ospedalizzati trattamento con NRT: 1 studio, 124 partecipanti RR: 1.03 (IC95% da 0.71 a 1.50)</p> <p>Esito: numero di persone con eventi avversi trattamento con Bupropione: 1 studio, 53 partecipanti RR: 0.56 (IC95% da 0.05 a 5.81)</p> <p>Esito: numero di persone con eventi avversi trattamento con Vareniclina: 1 studio, 525 partecipanti RR: 1.08 (IC95% da 0.96 a 1.21)</p>	
<p>Qualità delle prove</p> <p>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p><i>Associazione "counselling" più trattamento farmacologico vs solo "counselling"</i></p> <p>Nel confronto "counselling"+farmacoterapia rispetto a solo "counselling" complessivamente, gli esiti di efficacia (astinenza) hanno una certezza delle prove moderata. Per quanto attiene alla <i>popolazione generale</i> e i pazienti con <i>problemi psichiatrici</i> l'esito ha una qualità delle prove bassa. Per quanto attiene i <i>pazienti ospedalizzati</i> e con <i>comorbidità</i> la qualità delle prove è molto bassa. La qualità è stata abbassata principalmente per mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e in alcuni casi per i rischi di distorsione.</p> <p>Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi), in questo confronto, la qualità delle prove è complessivamente bassa dovuta alla mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e per imprecisione visto l'ampio intervallo di confidenza.</p> <p>Per l'esito drop out la qualità delle prove è molto bassa dovuta principalmente per imprecisione (ampi intervalli di confidenza), mancanza di riproducibilità dei risultati (eterogeneità) e mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi.</p> <p>Esiti non riportati dagli studi inclusi: -Numero di persone con eventi avversi gravi -Numero di persone che ricadono all'abitudine al fumo</p>	<p>Il panel fornisce il giudizio "moderato" tuttavia occorre considerare che il peso di diverse tipologie di counselling (es. costrutti psicologici e intensità/durata/frequenza) andrebbe meglio indagato in ulteriori studi.</p>
--	--	--

Valori
 C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente incertezza importante ○ variabilità ● Probabilmente non importante ○ incertezza ○ variabilità ○ Nessuna incertezza importante ○ variabilità 	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura condotta su Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche, non sono stati reperiti studi riportanti dati sui valori.</p>	

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
----------------	----------------------------	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input checked="" type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Associazione “counselling”+farmacoterapia rispetto a solo “counselling”: overall e popolazione generale, popolazione con problemi psichiatrici, con comorbidità, pazienti ospedalizzati.	
---	--	--

Risorse necessarie
 Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda report di valutazione economica	Gli studi inclusi sono relativi ad un contesto non completamente sovrapponibile a quello italiano. Il costo del trattamento farmacologico in Italia è prevalentemente a carico dell'assistito.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie
 Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Si veda report di valutazione economica	

Costo efficacia
 L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	Si veda report di valutazione economica	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura ha individuato 3 studi. Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi considerano il tema dell'equità relativa a interventi farmacologici e di quelli di counselling non precisando se essi sono o meno associati.</p> <p>Brown et al 2014, una revisione sistematica, sintetizza i risultati di 29 studi randomizzati ed osservazionali, condotti in Europa, che hanno valutato l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto sulle disuguaglianze è stato valutato considerando i tassi di abbandono ed espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. <i>Risultati</i>. 17 dei 29 studi hanno considerato la combinazione di interventi comportamentali (incluso il "counselling") e farmacologici; l'impatto era per 12 negativo, quattro neutri e uno non chiaro. Nel complesso, le prove hanno mostrato che i fumatori con un basso livello di reddito avevano maggiori probabilità di accedere ai servizi per smettere di fumare del NHS, ma meno probabilità di smettere rispetto ai fumatori con un livello di reddito più elevato. La motivazione a smettere e la conoscenza della disponibilità di servizi per la cessazione dell'abitudine al fumo non variavano in base al SES. Tuttavia, i fumatori con un basso livello di reddito che hanno contattato i servizi per smettere di fumare avevano meno probabilità di fissare una data per smettere, e la perdita al follow-up era maggiore nei fumatori con un basso livello di reddito.</p> <p>Brantley et al.,2019. Questo studio esamina l'impatto dell'aumento della copertura assicurativa di Medicaid per gli interventi mirati alla cessazione del fumo in 8102 partecipanti (5369 adulti assistiti Medicaid, 1792 attuali fumatori, 941 che provano a smettere) provenienti dalla National Health Interview Survey del 2010 e del 2015. I dati della National Health Interview Survey e le informazioni sulle politiche statali in materia di tabacco, cessazione e ammissibilità a Medicaid sono stati utilizzati per stimare modelli sull'uso di farmaci per la cessazione, sull'uso di counselling, sui tentativi di smettere e sul fumo attuale. <i>Risultati</i>. I fumatori che vivono in Stati per</p>	

	<p>cui esiste copertura assicurativa per i farmaci per la cessazione del fumo ma non per gli interventi di counselling avevano meno probabilità di usufruirne e mostrano una riduzione dell'11,6% (IC 95%: 21,7% - 1,4%) nell'uso counseling tra coloro che provano a smettere. Gli Stati che richiedono il counselling come condizione per ricevere i farmaci avevano tassi più bassi di fumatori 12.8% (IC 95%: dal -23.8% al -1.8%).</p> <p>Smith et al.,2019, questa revisione sistematica di 11 studi ha lo scopo di identificare gli elementi comportamentali degli interventi per la cessazione del fumo (SIC) utilizzati negli adulti anziani provenienti da gruppi socioeconomici bassi, e di esaminare il loro impatto sull'astinenza dal fumo e sulle variabili psicosociali. Risultati. I risultati mostrano che interventi comportamentali su misura e multimodali integrati nelle comunità locali potrebbero potenzialmente sostenere la cessazione al fumo tra i fumatori più anziani e svantaggiati. Nella maggior parte degli studi, 9 su 11, il “counselling” è in associazione alla farmacoterapia. Questa revisione mostra che il “counselling” comportamentale multimodale intensivo ha un impatto positivo sugli esiti per il fumo laddove utilizzi incentivi e facilitatori tra pari, sia erogato in una comunità e adattato alle esigenze individuali.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Brantley EJ, Greene J, Bruen BK, Steinmetz EP, Ku LC. Policies affecting Medicaid beneficiaries' smoking cessation behaviors. <i>Nicotine and Tobacco Research</i>. 2019;21(2):197-204.</p> <p>- Brown T, Platt S, Amos A. Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>European journal of public health</i>. 2014;24(4):551-6.</p> <p>- Smith P, Poole R, Mann M, Nelson A, Moore G, Brain K. Systematic review of behavioural smoking cessation interventions for older smokers from deprived backgrounds. <i>BMJ open</i>. 2019;9(11):e032727.</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p><i>Accettabilità misurata come drop out</i></p> <p>Dei 22 trial provenienti dalle 5 revisioni sistematiche Cochrane incluse in questo confronto (Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016) 12 studi riportavano il numero di abbandoni, i risultati sono sintetizzati nelle SoF di seguito riportate.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con solo counseling	Rischio con associazione di counseling con trattamento farmacologico			
Dropout	320 per 1.000	275 per 1.000 (240 a 314)	RR 0.86 (0.75 a 0.98)	7417 (12 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}	⊕⊕⊕⊕ Molto bassa ^{a,b,d}
Dropout - Brupropione	281 per 1.000	225 per 1.000 (157 a 323)	RR 0.80 (0.56 a 1.15)	360 (3 RCT) ^{4,6,7}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,c}
Dropout - Vareniclina	247 per 1.000	153 per 1.000 (99 a 237)	RR 0.62 (0.40 a 0.96)	612 (2 RCT) ^{3,5}	⊕⊕⊕⊕ Moderata ^a
Dropout - NRT	331 per 1.000	305 per 1.000 (255 a 365)	RR 0.92 (0.77 a 1.10)	6374 (7 RCT) ^{1,2,8,9,10,11,12}	⊕⊕⊕⊕ Molto bassa ^{a,c,c}
Dropout - Popolazione generale	342 per 1.000	287 per 1.000 (266 a 311)	RR 0.84 (0.78 a 0.91)	5587 (4 RCT) ^{2,6,8,12}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,c}
Dropout - Pazienti con patologia psichiatrica	255 per 1.000	166 per 1.000 (123 a 225)	RR 0.65 (0.48 a 0.88)	703 (4 RCT) ^{3,4,5,9}	⊕⊕⊕⊕ Bassa ^{a,f}

1. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Wong VT, Hedley AJ, Lam TH. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*. 2011 Jun;106(6):1155-63. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03363.x.

2. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Lo SS, Yip AW, Kok WM, Ho SY, Lam TH. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *Am J Prev Med*. 2010 Sep;39(3):251-8. doi: 10.1016/j.amepre.2010.05.006.

3. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, Achtyes ED, Ayer D, Schoenfeld DA. Maintenance treatment with varenicline for smoking

cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 Jan 8;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.

4.Evins, A. E.,Cather,C.,Deckersbach,T.,Freudenreich,O.,Culhane,M.,Olm-Shipman,C.,et al.. A double-blind placebo-controlled trial of Bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia.. Journal of Clinical Psychopharmacology.; 2005.

5. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013 Sep 17;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005. Erratum in: Ann Intern Med. 2013 Oct 15;159(8):576.

6.DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore,MC,et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. Nicotine & Tobacco Research; 2008.

7.SM, Hall, GL, Humfleet, VI, Reus, RF, Munoz, DT, Hartz, R, Maude-Griffin. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. Archives of General Psychiatry; 2002.

8.KD, Ward, T, Asfar, R, Al,Ali, S, Rastam, MW, Weg, T, Eissenberg, al, et. Randomized trial of the effectiveness of combined behavioral/pharmacological smoking cessation treatment in Syrian primary care clinics. Addiction (Abingdon, England); 2013.

9.HS, Thorsteinsson, JC, Gillin, CA, Patten, S, Golshan, LD, Sutton, S, Drummond, al., et. The effects of transdermalnicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression.. Neuropsychopharmacology.; 2001.

10.A, Molyneux, S, Lewis, U, Leivers, A, Anderton, M, Antoniak, al, Brackenridge,A,et. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. Thorax; 2003.

11.K, Brandstein. A proactive smoking cessation intervention with hospitalized smokers: A randomized controlled trial. PhD Dissertation, University of California San Diego & San Diego State University; 2011.

12.Hollis JF, McAfee TA,Fellows JL,Zbikowski SM,Stark M,Riedlinger K.. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. Tobacco Control 2007;16(Suppl 1):i53-9.. Tobacco Control ; 2007.

- a. Abbassato di un livello per eterogeneità degli interventi
- b. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili
- c. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili
- d. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I2:45%
- e. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I2:52%
- f. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in tutti i bias considerati in 2 studi e rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione in 1 studio.

Accettabilità misurata come aderenza al trattamento

E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura ha individuato una revisione Cochrane nella quale però non viene precisato se il trattamento farmacologico e quello di counseling siano o meno associati.

Hollands et al.,2019 valuta l'efficacia degli interventi che mirano ad aumentare l'aderenza ai farmaci per smettere di fumare rispetto a un gruppo di controllo che

	<p>riceve tipicamente cure standard. La revisione ha identificato 10 studi (3655 partecipanti) in cui tutti gli interventi, mirati a aumentare l'aderenza ai trattamenti farmacologici (NRT, bupropione e vareniclina), prevedevano un supporto aggiuntivo di interventi comportamentali rispetto al supporto comportamentale standard. Nelle persone che stavano smettendo di fumare e che ricevono un supporto comportamentale, c'è un'evidenza di moderata qualità che un maggiore supporto comportamentale incentrato sull'aderenza ai farmaci per smettere di fumare può migliorarla: 10 studi, 12 confronti (SMD 0,10, 95% IC da 0,03 a 0,18; n = 3655), qualità delle prove moderata. Tuttavia, ci sono solo prove di bassa qualità che questo possa migliorare leggermente la probabilità di smettere a breve o a lungo termine. Gli interventi focalizzati sulle "percezioni" del trattamento (cioè convinzioni, cognizioni, preoccupazioni e preferenze (SMD 0,10, 95% IC -0,03 a 0,24; n = 839) o su entrambi (SMD 0,04, 95% IC -0,08 a 0,16; n = 1064), sembrano non essere efficaci.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(8).</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura ha individuato una revisione sistematica nella quale però non viene precisato se il trattamento farmacologico e quello di counseling siano o meno associati.</p> <p>van Wijk et al.,2019 La revisione sistematica ha incluso studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <p>Abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio.</p> <p>Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il "counseling" è considerato inefficace e NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale).</p> <p>Le persone con basso SES vivono mediamente in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale</p> <p>Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario</p> <p>Scarsa capacità di rimanere in trattamento legata ad una bassa autostima che si evidenzia con l'alto numero di abbandoni del trattamento.</p> <p>Bibliografia</p> <p>-van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine. 2019;123:143-51.</p>	

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare l'associazione del trattamento farmacologico e l'intervento di counselling rispetto al solo intervento counselling. [Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità moderata delle prove]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità bassa nei pazienti psichiatrici per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) e molto bassa nei pazienti ospedalizzati e con comorbidità.

Considerazioni per l'implementazione

L'offerta di trattamenti farmacologici in associazione a counselling strutturato, multisessione, permette di incrementare in modo significativo le percentuali di cessazione, soprattutto nei pazienti con elevato livello di dipendenza neurochimica.

Monitoraggio e valutazione

Si consigliano interventi di monitoraggio degli eventi formativi sul counselling strutturato e delle loro ricadute in termini di reale trasferimento delle competenze alla pratica clinica, valutando anche l'efficacia sui percorsi di cessazione dal fumo.

Priorità per la ricerca

Sarebbe importante studiare gli effetti di tutti i farmaci (includendo anche citisina e bupropione) oggi disponibili su popolazioni di consumatori di varie tipologie di prodotti contenenti tabacco o nicotina, inclusi i duali o anche utilizzatori di più prodotti contemporaneamente, considerando lo scenario futuro che sarà caratterizzato da una diversificazione di tali prodotti.

Si suggerisce la conduzione di ulteriori studi che valutino la costo-efficacia degli interventi combinati farmaco+sostegno comportamentale, al fine di identificare anche nel contesto italiano le ricadute della cessazione dal fumo in termini di salute, costi sanitari e sociali.

Potrebbero essere inoltre condotte ricerche che permettano di valutare l'impatto di una efficace diffusione dei trattamenti, al fine di individuare il loro ruolo e la loro importanza nell'ottica delle offerte di trattamento assicurate dai livelli di assistenza essenziali (LEA).

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico rispetto a solo counselling per la dipendenza da tabacco e nicotina

Autori: Camposeragna A, Cruciani F.

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluta (95% CI)		

Astinenza al più lungo followup (>6m) - Overall (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

22 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	967/5184 (18.7%)	618/4788 (12.9%)	RR 1.48 (1.29 a 1.70)	62 più per 1.000 (da 37 più a 90 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	
--	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	--	-----------------------	--

Astinenza al più lungo followup (>6m) - NRT (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

15 ^{1,2,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	788/4559 (17.3%)	531/4178 (12.7%)	RR 1.38 (1.25 a 1.53)	48 più per 1.000 (da 32 più a 67 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	
--	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	------------------------------	--	-----------------------	--

Astinenza al più lungo follow up (>6m) - Bupropione (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4 ^{3,5,8,9}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	40/184 (21.7%)	22/194 (11.3%)	RR 1.88 (1.17 a 3.01)	100 più per 1.000 (da 19 più a 228 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	

Astinenza al più lungo follow up (>6m) - Vareniclina (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

2 ^{4,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	serio ^a	non importante	nessuno	97/296 (32.8%)	56/316 (17.7%)	RR 1.86 (1.40 a 2.48)	152 più per 1.000 (da 71 più a 262 più)	⊕⊕ ○○ Bassa	
------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	----------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	-------------------	--

Astinenza al più lungo follow up - Popolazione generale (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
8 ^{1,8,10,12,14,15,16,22}	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	664/3797 (17.5%)	431/3539 (12.2%)	RR 1.45 (1.19 a 1.77)	55 più per 1.000 (da 23 più a 94 più)	⊕⊕ ⊗ Bassa	

Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con patologia psichiatrica (valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

6 ^{3,4,5,7,11,18}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	137/474 (28.9%)	71/443 (16.0%)	RR 1.93 (1.44 a 2.57)	149 più per 1.000 (da 71 più a 252 più)	⊕⊕ ⊗ Bassa	
----------------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	----------------	------------------------------	--	------------------	--

Astinenza al più lungo follow up - Pazienti ospedalizzati (valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5 ⁶ ,13,17,20,21	studi randomizzati	non importante	serio ^e	serio ^a	serio ^f	nessuno	107/452 (23.7%)	67/443 (15.1%)	RR 1.82 (0.97 a 3.38)	124 più per 1.00 (da 5 meno a 360 più)	⊕○ ○ Molto bassa	

Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con comorbidità (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

22,19	studi randomizzati	serio ^g	non importante	serio ^a	serio ^h	nessuno	44/388 (11.3%)	43/327 (13.1%)	RR 0.86 (0.58 a 1.28)	18 meno per 1.00 (da 55 meno a 37 più)	⊕○ ○ Molto bassa	
-------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	------------------------	--

Droput

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
12 ^{1,2,4,5,7,8,9,10,11,17,20,22}	studi randomizzati	non importante	serio ⁱ	serio ^a	serio ^f	nessuno	990/3818 (25.9%)	1152/3599 (32.0%)	RR 0.86 (0.75 a 0.98)	45 meno per 1.000 (da 80 meno a 6 meno)	⊕○ ○ Molto bassa	

Dropout - Brupropione

3 ^{5,8,9}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^h	nessuno	39/175 (22.3%)	52/185 (28.1%)	RR 0.80 (0.56 a 1.15)	56 meno per 1.000 (da 124 meno a 42 più)	⊕⊕ ○ Bassa	
--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	---	------------------	--

Dropout - Vareniclina

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{4,7}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	47/296 (15.9%)	78/316 (24.7%)	RR 0.62 (0.40 a 0.96)	94 meno per 1.00 0 (da 148 meno a 10 meno)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	

Dropout - NRT

7 ^{1,2,10,11,17,20,22}	studi randomizzati	non importante	serio ⁱ	serio ^a	serio ^h	nessuno	899/3312 (27.1%)	1015/3062 (33.1%)	RR 0.92 (0.77 a 1.10)	27 meno per 1.00 0 (da 76 meno a 33 più)	⊕○ ○ Molto bassa	
---------------------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	------------------	-------------------	------------------------------	---	------------------------	--

Dropout - Popolazione generale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4 ^{2,8,10,22}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^h	nessuno	806/2803 (28.8%)	951/2784 (34.2%)	RR 0.84 (0.78 a 0.91)	55 meno per 1.000 (da 75 meno a 31 meno)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	

Dropout - Pazienti con patologia psichiatrica

4 ^{4,5,7,11}	studi randomizzati	serio ^k	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	56/339 (16.5%)	93/364 (25.5%)	RR 0.65 (0.48 a 0.88)	89 meno per 1.000 (da 133 meno a 31 meno)	⊕⊕ ⊖⊖ Bassa	
-----------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	----------------	------------------------------	--	-------------------	--

Numero di persone con eventi avversi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca nza di riproducibilità dei risultati	Manca nza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
35,7 ²¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^h	nessuno	216/343 (63.0%)	211/359 (58.8%)	RR 1.07 (0.96 a 1.20)	41 più per 1.000 (da 24 meno a 118 più)	⊕⊕ ⊕ Bassa	

Numero persone con eventi avversi - Pazienti con patologie psichiatriche

25,7	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^h	nessuno	186/281 (66.2%)	182/297 (61.3%)	RR 1.08 (0.96 a 1.21)	49 più per 1.000 (da 25 meno a 129 più)	⊕⊕ ⊕ Bassa	
------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	------------------------------	--	------------------	--

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per eterogeneità degli interventi

b. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata I²:69%

c. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto al bias di selezione in uno studio e non chiaro in tre studi, rischio di distorsione non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai bracci in tre studi e rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti in due studi

d. Abbassato di un livello per rischio non chiaro per bias di selezione e incompletezza dei dati per gli esiti nella maggior parte degli studi inclusi

e. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I²:67%

- f. Abbassato di un livello per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili
- g. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai bracci in uno studio e non chiaro nell'altro studio; rischio non chiaro rispetto al bias di selezione in due studi
- h. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili
- i. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I2:45%
- j. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata. I2:52%
- k. Abbassato di un livello per rischio non chiaro in tutti i bias considerati in 2 studi e rischio non chiaro per entrambi i bias di selezione in 1 studio.

Bibliografia

1. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Wong VT, Hedley AJ, Lam TH. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*. 2011 Jun;106(6):1155-63. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03363.x.
2. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Lo SS, Yip AW, Kok WM, Ho SY, Lam TH. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *Am J Prev Med*. 2010 Sep;39(3):251-8. doi: 10.1016/j.amepre.2010.05.006.
3. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res*. 2001 Nov;3(4):397-403. doi: 10.1080/14622200110073920.
4. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, Achtyes ED, Ayer D, Schoenfeld DA. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jan 8;311(2):145-54. doi: 10.1001/jama.2013.285113.
5. Evins, A. E., Cather, C., Deckersbach, T., Freudenreich, O., Culhane, M., Olm-Shipman, C., et al.. A double-blind placebo-controlled trial of Bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia.. *Journal of Clinical Psychopharmacology*.; 2005.
6. SM, Mohiuddin, AN, Mooss, CB, Hunter, TL, Grollmes, DA, Cloutier, DE, Hilleman. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*; 2007.
7. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 17;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2013 Oct 15;159(8):576.
8. DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore, MC, et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. *Nicotine & Tobacco Research*; 2008.
9. SM, Hall, GL, Humfleet, VI, Reus, RF, Munoz, DT, Hartz, R, Maude-Griffin. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Archives of General Psychiatry*; 2002.
10. KD, Ward, T, Asfar, R, Al, Ali, S, Rastam, MW, Weg, T, Eissenberg, al, et. Randomized trial of the effectiveness of combined behavioral/pharmacological smoking cessation treatment in Syrian primary care clinics. *Addiction (Abingdon, England)*; 2013.
11. HS, Thorsteinsson, JC, Gillin, CA, Patten, S, Golshan, LD, Sutton, S, Drummond, al., et. The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression.. *Neuropsychopharmacology*.; 2001.
12. N, Segnan, A, Ponti, RN, Battista, C, Senore, S, Rosso, al, Shapiro, SH, et. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes and Control*; 1991.
13. Reid R, Pipe A, Higginson L, Johnson K, D'Angelo MS, Cooke D et al. Stepped care approach to smoking cessation in patients hospitalized for coronary artery disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*; 2003.
14. PL, Pirie, CM, McBride, WL, Hellerstedt, RW, Jeffery, DK, Hatsukami, S, Allen, al, et. Smoking cessation in women concerned about weight. *American Journal of Public Health*; 1992.
15. UB, Otero, CA, Perez, M, Szklo, GA, Esteves, MM, dePinho, AS, Szklo, al, et. Randomized clinical trial: effectiveness of the cognitive-behavioral approach and the use of nicotine replacement transdermal patches for smoking cessation among adults in Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saude Publica*; 2006.

- 16.M, Nebot, C, Cabezas. Does nurse counseling or offer of nicotine gum improve the effectiveness of physician smoking-cessation advice?. *Family Practice Research Journal*; 1992.
- 17.A, Molyneux, S, Lewis, U, Leivers, A, Anderton, M, Antoniak, al, Brackenridge,A,et. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax*; 2003.
- 18.T, Kinnunen, T, Korhonen, AJ., Garvey. Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial.. *International journal of psychiatry in medicine.*; 2008.
- 19.S, Hand, S, Edwards, IA, Campbell, R, Cannings. Controlled trial of three weeks nicotine replacement treatment in hospital patients also given advice and support. *Thorax*; 2002.
- 20.K, Brandstein. A proactive smoking cessation intervention with hospitalized smokers: A randomized controlled trial. PhD Dissertation, University of California San Diego & San Diego State University; 2011.
- 21.SF, Lewis, TM, Piasecki, MC, Fiore, JE, Anderson, TB, Baker. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: A randomized clinical trial. *Preventive Medicine*; 1998.
- 22.Hollis JF, McAfee TA, Fellows JL, Zbikowski SM, Stark M, Riedlinger K.. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. *Tobacco Control* 2007;16(Suppl 1):i53-9.. *Tobacco Control* ; 2007.

Evidence to Decision Framework (farmacoterapia + counselling vs solo trattamento farmacologico)

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, si dovrebbe utilizzare un trattamento farmacologico (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling, individuale o di gruppo, rispetto al solo trattamento farmacologico?

POPOLAZIONE:	Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute. Sono stati considerati i seguenti sottogruppi di pazienti: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria.
INTERVENTO:	associazione counselling + trattamento farmacologico (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) a qualsiasi dosaggio e durata
CONFRONTO:	solo trattamento farmacologico
ESITI PRINCIPALI:	Numero di astinenti dal fumo a 1 mese dal quit day, a fine intervento, a 6 mesi e a 12 mesi dal quit day; Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi evento avverso, eventi avversi gravi); Drop out
SETTING:	Qualsiasi setting
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI INTERESSE:	DI La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante. Tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e la forza della raccomandazione

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda Documento "Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina"	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non lo so

CONFRONTO “COUNSELLING” PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Counselling+trattamento farmacologico rispetto a trattamento farmacologico per la cessazione dal fumo di tabacco e da nicotina

Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove
	Rischio con solo trattamento farmacologico	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico			
Astinenza al più lungo follow up (>6m) - overall valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita	151 per 1.000	185 per 1.000 (160 a 212)	RR 1.22 (1.06 a 1.40)	4168 (8 RCT) 1,2,3,4,5,6,7,8	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Astinenza al più lungo followup (>6m) - NRT valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita	163 per 1.000	210 per 1.000 (178 a 248)	RR 1.29 (1.09 a 1.52)	2540 (5 RCT) ^{2,3,6,7,8}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Astinenza al più lungo followup (>6m) - politerapia valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita	123 per 1.000	135 per 1.000 (102 a 177)	RR 1.10 (0.83 a 1.44)	1399 (2 RCT) ^{1,5}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}

<p>Astinenza al più lungo follow up - Popolazione generale valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p>	<p>152 per 1.000</p> <p>182 per 1.000 (159 a 209)</p>	<p>RR 1.20 (1.05 a 1.38)</p>	<p>4001 (6 RCT)^{2,4,5,6,7,8}</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata^a</p>
<p>Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con patologia psichiatrica valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p>	<p>141 per 1.000</p> <p>220 per 1.000 (113 a 426)</p>	<p>RR 1.56 (0.80 a 3.02)</p>	<p>167 (2 RCT)^{1,3}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{a,d}</p>
<p>1.P, Bernard, G, Ninot, F, Cyprien, P, Courtet, S, Guillaume, V, Georgescu, al., et. Exercise and Counseling for Smoking Cessation in Smokers With Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Pilot Trial.. Journal of dual diagnosis; 2015.</p> <p>2.AM, Joseph, SS, Fu, B, Lindgren, AJ, Rothman, M, Kodl, H, Lando, al, et. Chronic disease management for tobacco dependence: a randomized, controlled trial. Archives of Internal Medicine; 2011.</p> <p>3.NJ, Hickman, KI, Delucchi, JJ, Prochaska. Treating tobacco dependence at the intersection of diversity, poverty, and mental illness: A randomized feasibility and replication trial. Nicotine & Tobacco Research; 2015.</p> <p>4.DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore,MC,et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. Nicotine & Tobacco Research; 2008.</p> <p>5.RG, Boyle, LI, Solberg, SE, Asche, MV, Maciosek, JL, Boucher, NP, Pronk. Proactive recruitment of health plan smokers into telephone counseling. Nicotine & Tobacco Research; 2007.</p> <p>6.ZR, Macleod, MA, Charles, VC, Arnaldi, IM, Adams. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. Medical Journal of Australia; 2003.</p> <p>7.HA, Lando, S, Rolnick, D, Klevan, J, Roski, L, Cherney, G, Lauger. Telephone support as an adjunct to transdermal nicotine in smoking cessation. American Journal of Public Health; 1997.</p> <p>8.MC, Fiore, DE, McCarthy, TC, Jackson, ME, Zehner, DE, Jorenby, M, Mielke, al, et. Integrating smoking cessation treatment into primary care: an effectiveness study. Preventive Medicine; 2004.</p> <p>a. Abbassato di un livello per eterogeneità dei trattamenti</p> <p>b. Abbassato di un livello perchè entrambi gli studi presentano un rischio di distorsione poco chiaro per entrambi i bias di selezione</p> <p>c. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p>				

	<p>d. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili e scarsa numerosità campionaria.</p> <p><i>Esiti e sottogruppi con studi singoli</i></p> <p>I seguenti esiti per i relativi sottogruppi di popolazione e trattamento farmacologico sono stati reperiti in singoli studi.</p> <p>Esito astinenza al più lungo follow-up per pazienti in trattamento con Bupropione: 1 studio [4], 229 partecipanti RR: 1.03 (IC95% da 0.62 a 1.70)</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non 	<p>CONFRONTO “COUNSELLING” PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</p> <hr/> <p>Counseling+trattamento farmacologico rispetto a trattamento farmacologico per la cessazione dal fumo di tabacco e da nicotina</p> <p>Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016</p> <hr/> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Qualità delle prove</th> </tr> <tr> <th>Rischio con solo trattamento farmacologico</th> <th>Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dropout</td> <td>221 per 1.000</td> <td>206 per 1.000 (182 a 235)</td> <td>RR 0.93 (0.82 a 1.06)</td> <td>3025 (6 RCT) 1,2,3,4,5,6</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Dropout NRT</td> <td>77 per 1.000</td> <td>101 per 1.000 (49 a 208)</td> <td>RR 1.31 (0.64 a 2.69)</td> <td>543 (2 RCT)^{2,3}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Dropout - popolazione generale</td> <td>219 per 1.000</td> <td>206 per 1.000 (180 a 237)</td> <td>RR 0.94 (0.82 a 1.08)</td> <td>2855 (4 RCT)^{2,4,5,6}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Dropout - pazienti con problemi psichiatrici</td> <td>256 per 1.000</td> <td>289 per 1.000 (82 a 1.000)</td> <td>RR 1.13 (0.32 a 3.94)</td> <td>170 (2 RCT)^{1,3}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,c,d}</td> </tr> </tbody> </table> <p>1.P, Bernard, G, Ninot, F, Cyprien, P, Courtet, S, Guillaume, V, Georgescu, al., et. Exercise and Counseling for Smoking Cessation in Smokers With Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Pilot Trial. Journal of dual diagnosis; 2015.</p> <p>2.AM, Joseph, SS, Fu, B, Lindgren, AJ, Rothman, M, Kodl, H, Lando, al, et. Chronic disease management for tobacco dependence: a randomized, controlled trial. Archives of Internal Medicine; 2011.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	Rischio con solo trattamento farmacologico	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	Dropout	221 per 1.000	206 per 1.000 (182 a 235)	RR 0.93 (0.82 a 1.06)	3025 (6 RCT) 1,2,3,4,5,6	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Dropout NRT	77 per 1.000	101 per 1.000 (49 a 208)	RR 1.31 (0.64 a 2.69)	543 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Dropout - popolazione generale	219 per 1.000	206 per 1.000 (180 a 237)	RR 0.94 (0.82 a 1.08)	2855 (4 RCT) ^{2,4,5,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Dropout - pazienti con problemi psichiatrici	256 per 1.000	289 per 1.000 (82 a 1.000)	RR 1.13 (0.32 a 3.94)	170 (2 RCT) ^{1,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,d}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Qualità delle prove																										
	Rischio con solo trattamento farmacologico	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico																																
Dropout	221 per 1.000	206 per 1.000 (182 a 235)	RR 0.93 (0.82 a 1.06)	3025 (6 RCT) 1,2,3,4,5,6	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																													
Dropout NRT	77 per 1.000	101 per 1.000 (49 a 208)	RR 1.31 (0.64 a 2.69)	543 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																													
Dropout - popolazione generale	219 per 1.000	206 per 1.000 (180 a 237)	RR 0.94 (0.82 a 1.08)	2855 (4 RCT) ^{2,4,5,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																													
Dropout - pazienti con problemi psichiatrici	256 per 1.000	289 per 1.000 (82 a 1.000)	RR 1.13 (0.32 a 3.94)	170 (2 RCT) ^{1,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,d}																													

	<p>3.NJ, Hickman, KL, Delucchi, JJ, Prochaska. Treating tobacco dependence at the intersection of diversity, poverty, and mental illness: A randomized feasibility and replication trial. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2015.</p> <p>4.DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore,MC,et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2008.</p> <p>5.RG, Boyle, LI, Solberg, SE, Asche, MV, Maciosek, JL, Boucher, NP, Pronk. Proactive recruitment of health plan smokers into telephone counseling. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2007.</p> <p>6.ZR, Macleod, MA, Charles, VC, Arnaldi, IM, Adams. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. <i>Medical Journal of Australia</i>; 2003.a. Abbassato di un livello per eterogeneità dei trattamenti</p> <p>b. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p> <p>c. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili e scarsa numerosità campionaria.</p> <p>d. Abbassato di due livelli per eterogeneità elevata. I2:70%</p> <p><i>Esiti e sottogruppi con studi singoli</i></p> <p>Esito dropout per popolazione generale trattamento con bupropione: 1 studio [4], 229 partecipanti RR: 0.93 (IC95% da 0.61 a 1.42)</p>	
--	---	--

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno <p>incluso</p>	<p>bassa studio</p> <p><i>Associazione "counseling" più trattamento farmacologico vs solo trattamento farmacologico</i></p> <p>Nel confronto "counseling"+farmacoterapia rispetto alla sola farmacoterapia complessivamente e per la <i>popolazione generale</i>, l'esito di efficacia (astinenza) ha una certezza delle prove bassa. Per quanto attiene alla popolazione di pazienti con <i>problemi psichiatrici</i> l'esito ha una qualità delle prove molto bassa. La qualità è stata abbassata principalmente per mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e per imprecisione visto l'ampio intervallo di confidenza.</p> <p>Per l'esito drop out dovuto la qualità delle prove è bassa dovuta principalmente per imprecisione (ampi intervalli di confidenza) e mancanza di generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi.</p> <p>Esiti non riportati dagli studi inclusi: Numero di persone con eventi avversi Numero di persone con eventi avversi gravi Numero di persone che ricadono all'abitudine al fumo</p>	

Valori
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> incertezza importante <input type="radio"/> variabilità <input type="radio"/> Probabilmente incertezza importante o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non 	Non è stato identificato nessuno studio	

<p>importante incertezza o variabilità</p> <p>○ Nessuna incertezza importante o variabilità</p>		
<p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ Favorisce il confronto</p> <p>○ Probabilmente favorisce il confronto</p> <p>○ Non favorisce né il confronto né il trattamento</p> <p>○ Probabilmente favorisce il trattamento</p> <p>● Favorisce il trattamento</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Associazione "counselling"+farmacoterapia rispetto a solo trattamento farmacologico: overall e popolazione generale, popolazione con problemi psichiatrici</p>	
<p>Risorse necessarie</p> <p>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<p>○ Costi molto elevati</p> <p>● Costi moderati</p> <p>○ Costi e risparmi irrilevanti</p> <p>○ Risparmi moderati</p> <p>○ Risparmi elevati</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Si veda report di valutazione economica</p>	
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie</p> <p>Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno incluso 	<p>bassa</p> <p>studio</p>	Si veda report di valutazione economica	
--	----------------------------	---	--

Costo efficacia
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input checked="" type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda report di valutazione economica	

Equità
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 30 studi di cui 5 sono risultati eleggibili. Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi considerano l'equità, l'accettabilità e la fattibilità degli interventi farmacologici e di quelli di counselling non precisando se essi sono o meno associati.</p> <p>In particolare per la dimensione dell'equità sono stati reperiti i seguenti tre studi.</p> <p>Brown et al 2014, RS, sintetizza i risultati di 29 studi randomizzati ed osservazionali, condotti in Europa, che hanno valutato l'impatto sulle disuguaglianze di interventi, sia comportamentali che farmacologici, per la cessazione dall'abitudine al fumo. L'impatto sulle disuguaglianze è stato valutato considerando i tassi di abbandono ed espresso in 4 livelli, positivo, neutro, negativo o non chiaro. <i>Risultati</i>. 17 dei 29 studi hanno considerato la combinazione di interventi comportamentali (incluso il "counselling") e farmacologici; l'impatto era per 12 negativo, quattro neutro e uno non chiaro. Nel complesso, le prove hanno mostrato che i fumatori con un basso livello di reddito avevano maggiori probabilità di accedere ai servizi per smettere di fumare del NHS, ma meno probabilità di smettere rispetto ai fumatori con un livello di reddito più elevato. La motivazione a smettere</p>	

	<p>e la conoscenza della disponibilità di servizi per la cessazione dell'abitudine al fumo non variavano in base al SES. Tuttavia, i fumatori con un basso livello di reddito che hanno contattato i servizi per smettere di fumare avevano meno probabilità di fissare una data per smettere, e la perdita al follow-up era maggiore nei fumatori con un basso livello di reddito.</p> <p>Brantley 2019. Questo studio esamina l'impatto dell'aumento della copertura assicurativa di Medicaid per gli interventi mirati alla cessazione del fumo in 8102 partecipanti (5369 adulti assistiti Medicaid, 1792 attuali fumatori, 941 che provano a smettere) provenienti dalla National Health Interview Survey del 2010 e del 2015. I dati della National Health Interview Survey e le informazioni sulle politiche statali in materia di tabacco, cessazione e ammissibilità a Medicaid sono stati utilizzati per stimare modelli sull'uso di farmaci per la cessazione, sull'uso di counselling, sui tentativi di smettere e sul fumo attuale. <i>Risultati.</i> I fumatori che vivono in Stati per cui esiste copertura assicurativa per i farmaci per la cessazione del fumo ma non per gli interventi di counselling avevano meno probabilità di usufruirne e mostrano una riduzione dell'11,6% (IC 95%: 21,7% - 1,4%) nell'uso counseling tra coloro che provano a smettere. Gli Stati che richiedono il counselling come condizione per ricevere i farmaci avevano tassi più bassi di fumatori 12.8% (IC 95%: dal -23.8% al -1.8%).</p> <p>Smith 2019, questa revisione sistematica include 11 studi e nessuna meta-analisi, ha lo scopo di identificare gli elementi comportamentali degli interventi per la cessazione del fumo (SIC) utilizzati negli adulti anziani provenienti da gruppi socioeconomici bassi, e di esaminare il loro impatto sull'astinenza dal fumo e sulle variabili psicosociali. Risultati. I risultati mostrano che interventi comportamentali su misura e multimodali integrati nelle comunità locali potrebbero potenzialmente sostenere la cessazione al fumo tra i fumatori più anziani e svantaggiati. La maggior parte degli studi, 9 su 11, il "counselling" è in associazione alla farmacoterapia. Sebbene i dati per identificare l'ottimale SCI sono limitati questa revisione mostra che il "counselling" comportamentale multimodale intensivo ha un impatto positivo sugli esiti per il fumo laddove utilizzi incentivi e facilitatori tra pari, sia fornito in una comunità e adattato alle esigenze individuali.</p> <p>Bibliografia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brantley EJ, Greene J, Bruen BK, Steinmetz EP, Ku LC. Policies affecting Medicaid beneficiaries' smoking cessation behaviors. <i>Nicotine and Tobacco Research.</i> 2019;21(2):197-204. - Brown T, Platt S, Amos A. Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. <i>European journal of public health.</i> 2014;24(4):551-6. - Smith P, Poole R, Mann M, Nelson A, Moore G, Brain K. Systematic review of behavioural smoking cessation interventions for older smokers from deprived backgrounds. <i>BMJ open.</i> 2019;9(11):e032727. 	
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia 	<p>Accettabilità misurata come drop out</p> <p>Degli 8 trial provenienti dalle 5 revisioni sistematiche incluse in questo confronto (Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016) 6 studi riportavano il numero di abbandoni, i risultati sono sintetizzati nelle SoF di seguito riportate.</p>	

o Non	so	Esiti		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove	
			Rischio con solo trattamento farmacologico	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico				
		Dropout	221 per 1.000	206 per 1.000 (182 a 235)	RR 0.93 (0.82 a 1.06)	3025 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
		Dropout NRT	- 77 per 1.000	101 per 1.000 (49 a 208)	RR 1.31 (0.64 a 2.69)	543 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
		Dropout - popolazione generale	219 per 1.000	206 per 1.000 (180 a 237)	RR 0.94 (0.82 a 1.08)	2855 (4 RCT) ^{2,4,5,6}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
Dropout - pazienti con problemi psichiatrici	256 per 1.000	289 per 1.000 (82 a 1.000)	RR 1.13 (0.32 a 3.94)	170 (2 RCT) ^{1,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,d}			
<p>1.P, Bernard, G, Ninot, F, Cyprien, P, Courtet, S, Guillaume, V, Georgescu, al., et. Exercise and Counseling for Smoking Cessation in Smokers With Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Pilot Trial. Journal of dual diagnosis; 2015.</p> <p>2.AM, Joseph, SS, Fu, B, Lindgren, AJ, Rothman, M, Kodl, H, Lando, al, et. Chronic disease management for tobacco dependence: a randomized, controlled trial. Archives of Internal Medicine; 2011.</p> <p>3.NJ, Hickman, KL, Delucchi, JJ, Prochaska. Treating tobacco dependence at the intersection of diversity, poverty, and mental illness: A randomized feasibility and replication trial. Nicotine & Tobacco Research; 2015.</p> <p>4.DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore, MC, et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. Nicotine & Tobacco Research; 2008.</p>								

	<p>5.RG, Boyle, LI, Solberg, SE, Asche, MV, Maciosek, JL, Boucher, NP, Pronk. Proactive recruitment of health plan smokers into telephone counseling. <i>Nicotine & Tobacco Research</i>; 2007.</p> <p>6.ZR, Macleod, MA, Charles, VC, Arnaldi, IM, Adams. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. <i>Medical Journal of Australia</i>; 2003.a. Abbassato di un livello per eterogeneità dei trattamenti</p> <p>b. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili</p> <p>c. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili e scarsa numerosità campionaria.</p> <p>d. Abbassato di due livelli per eterogeneità elevata. I²:70%</p> <p>Accettabilità misurata come aderenza al trattamento</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione 30 studi di cui 5 sono risultati eleggibili. Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi considerano l'equità, l'accettabilità e la fattibilità degli interventi farmacologici e di quelli di counselling non precisando se essi sono o meno associati.</p> <p>In particolare per la dimensione dell'equità sono stati reperiti il seguente studio.</p> <p>Una RS Cochrane (Hollands 2019) valuta l'efficacia degli interventi che mirano ad aumentare l'aderenza ai farmaci per smettere di fumare rispetto a un gruppo di controllo che riceve tipicamente cure standard. La RS identifica 10 studi (3655 partecipanti) in cui tutti gli interventi mirati a aumentare l'aderenza ai trattamenti farmacologici (NRT, bupropione e vareniclina) prevedevano un supporto aggiuntivo di interventi comportamentali rispetto al supporto comportamentale standard. Nelle persone che stavano smettendo di fumare e che ricevono un supporto comportamentale, c'è un'evidenza di moderata qualità che un maggiore supporto comportamentale incentrato sull'aderenza ai farmaci per smettere di fumare può migliorarla: 10 studi, 12 confronti (SMD 0,10, 95% IC da 0,03 a 0,18; n = 3655), qualità delle prove moderata. Tuttavia, ci sono solo prove di bassa qualità che questo possa migliorare leggermente la probabilità di smettere a breve o a lungo termine. Gli interventi focalizzati sulle "percezioni" del trattamento (cioè convinzioni, cognizioni, preoccupazioni e preferenze (SMD 0,10, 95% IC -0,03 a 0,24; n = 839) o su entrambi (SMD 0,04, 95% IC -0,08 a 0,16; n = 1064), sembrano non essere efficaci.</p> <p>Bibliografia</p> <p>Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Aug 16;8(8):CD009164. doi: 10.1002/14651858.CD009164.pub3.</p>	
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ No ○ Probabilmente ● Probabilmente ○ Sì ○ Varia ○ Non</p>	<p>no si so</p> <p>La ricerca sistematica della letteratura ha identificato 30 studi di cui 5 sono risultati eleggibili (ref). Tuttavia le prove di seguito incluse hanno evidenti limiti legati principalmente al fatto che gli studi considerano l'equità, l'accettabilità e la fattibilità degli interventi farmacologici e di quelli di counselling non precisando se essi sono o meno associati.</p> <p>In particolare per la dimensione della fattibilità è stato reperito il seguente studio.</p>	

	<p>van Wijk 2019 ha condotto una revisione sistematica di studi osservazionali e sperimentali (n=43) per identificare le barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso SES. I risultati hanno evidenziato le seguenti barriere legate alle caratteristiche dei pazienti:</p> <p>Abilità a percepire la necessità di supporto è la bassa motivazione a smettere, dovuta anche alla bassa percezione del rischio.</p> <p>Persone con basso SES tendono ad avere una bassa autostima e considerano l'interruzione al fumo come estremamente difficile e non necessaria. Tendono inoltre ad avere un'attitudine negativa verso i trattamenti per la cessazione: il "counselling" è considerato inefficace e NRT è considerato un trattamento pericoloso, non efficace e più costoso dell'acquisto di sigarette. Inoltre devono affrontare altre priorità, legate alla loro condizione socio economica (problemi come la casa, rischi ambientali e problemi di salute mentale).</p> <p>Le persone con basso SES vivono mediamente in posti con limitate risorse e isolate da comunità più ampie e hanno inoltre una bassa mobilità dovuta alla mancanza di mezzi di trasporto o all'assenza di assistenza sociale</p> <p>Limitata possibilità al pagamento dei trattamenti e limitato rimborso da parte del servizio sanitario</p> <p>Scarsa capacità di rimanere in trattamento legata ad una bassa autostima che si evidenzia con l'alto numero di abbandoni del trattamento.</p> <p>Bibliografia</p> <p>1. van Wijk EC, Landais LL, Harting J. Understanding the multitude of barriers that prevent smokers in lower socioeconomic groups from accessing smoking cessation support: A literature review. Preventive Medicine. 2019;123:143-51.</p>	
--	---	--

SINTESI DEI GIUDIZI

	Giudizi						
Priorità del Problema	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Effetti desiderabili	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
Effetti Indesiderabili	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
Qualità delle Prove	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Valori	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
Bilancio degli effetti	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Risorse Necessarie	Costi elevati	Costi moderati	Costi risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Costo efficacia	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Equità	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
Accettabilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
Fattibilità	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

Tipo di raccomandazione

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionale contro l'intervento	Raccomandazione condizionale a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare l'associazione del trattamento farmacologico e l'intervento di counselling rispetto al solo trattamento farmacologico. [Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità molto bassa nei pazienti psichiatrici sia per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) che per gli effetti indesiderabili (dropout).

Considerazioni per l'implementazione

L'offerta di trattamenti farmacologici in associazione a counselling strutturato, multisessione, permette di incrementare in modo significativo le percentuali di cessazione, soprattutto nei pazienti con elevato livello di dipendenza neurochimica.

Monitoraggio e valutazione

L'eterogeneità degli studi e dei modelli di sostegno comportamentali suggeriscono di monitorare le esperienze cliniche e facilitare il confronto tra queste, al fine di valutare le differenze di efficacia.

Priorità per la ricerca

Si raccomandano ulteriori studi, che permettano di identificare con maggior precisione l'efficacia dei vari approcci di Counselling e/o di sostegno comportamentale, cercando di individuare i modelli teorici di riferimento, il tipo e l'intensità della formazione seguita dagli operatori, il numero di sessioni e le tecniche utilizzate, in modo tale da ottenere una maggior qualità delle evidenze e rendere più trasferibili i risultati ottenuti.

Sarebbe importante studiare gli effetti di tutti i farmaci (includendo anche citisina e bupropione) oggi disponibili su popolazioni di consumatori di varie tipologie di prodotti contenenti tabacco o nicotina, inclusi i duali o anche utilizzatori di più prodotti contemporaneamente, considerando lo scenario futuro che sarà caratterizzato da una diversificazione di tali prodotti.

Si ritengono inoltre utili studi di monitoraggio dei trattamenti che utilizzano il counselling, al fine di valutarne la ricaduta in termini clinici.

Tabella GRADE delle evidenze

Domanda: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, si dovrebbe utilizzare associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico rispetto a solo trattamento farmacologico?

Autori: Cruciani F, Camposeragna A.

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	solo trattamento farmacologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Astinenza al più lungo follow up (>6m) - overall (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

8 ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	377/219 1 (17.2%)	299/197 7 (16707.1%)	RR 1.22 (1.06 a 1.40)	1.000 più per 1.000 (da 1.000 più a 1.000 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	critico
------------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------------	----------------------------	---------------------------------	--	-----------------------	---------

Astinenza al più lungo followup (>6m) - NRT (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

5 ^{2,3,6,7,8}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	259/138 0 (18.8%)	189/116 0 (16.3%)	RR 1.29 (1.09 a 1.52)	47 più per 1.000 (da 15 più a 85 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	critico
------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------------	-------------------------	---------------------------------	---	-----------------------	---------

Astinenza al più lungo followup (>6m) - politerapia (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo trattamento farmacologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,5}	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^a	serio ^c	nessuno	94/698 (13.5%)	86/701 (12.3%)	RR 1.10 (0.83 a 1.44)	12 più per 1.000 (da 21 meno a 54 più)	⊕○ ○ Molto bassa	critico

Dropout

6 ^{1,2,3,4,5,6}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^c	nessuno	312/1494 (20.9%)	339/1531 (22.1%)	RR 0.93 (0.82 a 1.06)	15 meno per 1.000 (da 40 meno a 13 più)	⊕⊕ ○ Bassa	critico
--------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Dropout - NRT

2 ^{2,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^c	nessuno	26/271 (9.6%)	21/272 (7.7%)	RR 1.31 (0.64 a 2.69)	24 più per 1.000 (da 28 meno a 130 più)	⊕⊕ ○ Bassa	critico
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Astinenza al più lungo follow up - Popolazione generale (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo trattamento farmacologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
6 ^{2,4,5,6} , 7,8	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	359/2109 (17.0%)	287/1892 (15.2%)	RR 1.20 (1.05 a 1.38)	30 più per 1.000 (da 8 più a 58 più)	⊕⊕ ⊕○ Mod erata	critico

Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con patologia psichiatrica (valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	molto serio ^d	nessuno	18/82 (22.0%)	12/85 (14.1%)	RR 1.56 (0.80 a 3.02)	79 più per 1.000 (da 28 meno a 285 più)	⊕○ ○ Molt o bassa	critico
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	-------------------------------	---------

Dropout - popolazione generale

4 ^{2,4,5,6}	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	serio ^c	nessuno	292/1410 (20.7%)	317/1445 (21.9%)	RR 0.94 (0.82 a 1.08)	13 meno per 1.000 (da 39 meno a 18 più)	⊕⊕ ○ Bass a	critico
----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---------------------	---------------------	---------------------------------	---	----------------------	---------

Dropout - pazienti con problemi psichiatrici

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico	solo trattamento farmacologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	molto serio ^c	serio ^a	molto serio ^d	nessuno	20/84 (23.8%)	22/86 (25.6%)	RR 1.13 (0.32 a 3.94)	33 più per 1.000 (da 174 meno a 752 più)	⊕○ ○ Molto bassa	critico

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per eterogeneità dei trattamenti
- Abbassato di un livello perchè entrambi gli studi presentano un rischio di distorsione poco chiaro per entrambi i bias di selezione
- Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili
- Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili e scarsa numerosità campionaria.
- Abbassato di due livelli per eterogeneità elevata. I²:70%

Bibliografia

- P, Bernard, G, Ninot, F, Cyprien, P, Courtet, S, Guillaume, V, Georgescu, al., et. Exercise and Counseling for Smoking Cessation in Smokers With Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Pilot Trial. Journal of dual diagnosis; 2015.
- AM, Joseph, SS, Fu, B, Lindgren, AJ, Rothman, M, Kodl, H, Lando, al, et. Chronic disease management for tobacco dependence: a randomized, controlled trial. Archives of Internal Medicine; 2011.
- NJ, Hickman, KL, Delucchi, JJ, Prochaska. Treating tobacco dependence at the intersection of diversity, poverty, and mental illness: A randomized feasibility and replication trial. Nicotine & Tobacco Research; 2015.
- DE, McCarthy, TM, Piasecki, DL, Lawrence, DE, Jorenby, S, Shiffman, al, Fiore, MC, et. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. Nicotine & Tobacco Research; 2008.
- RG, Boyle, LI, Solberg, SE, Asche, MV, Maciosek, JL, Boucher, NP, Pronk. Proactive recruitment of health plan smokers into telephone counseling. Nicotine & Tobacco Research; 2007.
- ZR, Macleod, MA, Charles, VC, Arnaldi, IM, Adams. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. Medical Journal of Australia; 2003.
- HA, Lando, S, Rolnick, D, Klevan, J, Roski, I, Cherney, G, Lauger. Telephone support as an adjunct to transdermal nicotine in smoking cessation. American Journal of Public Health; 1997.

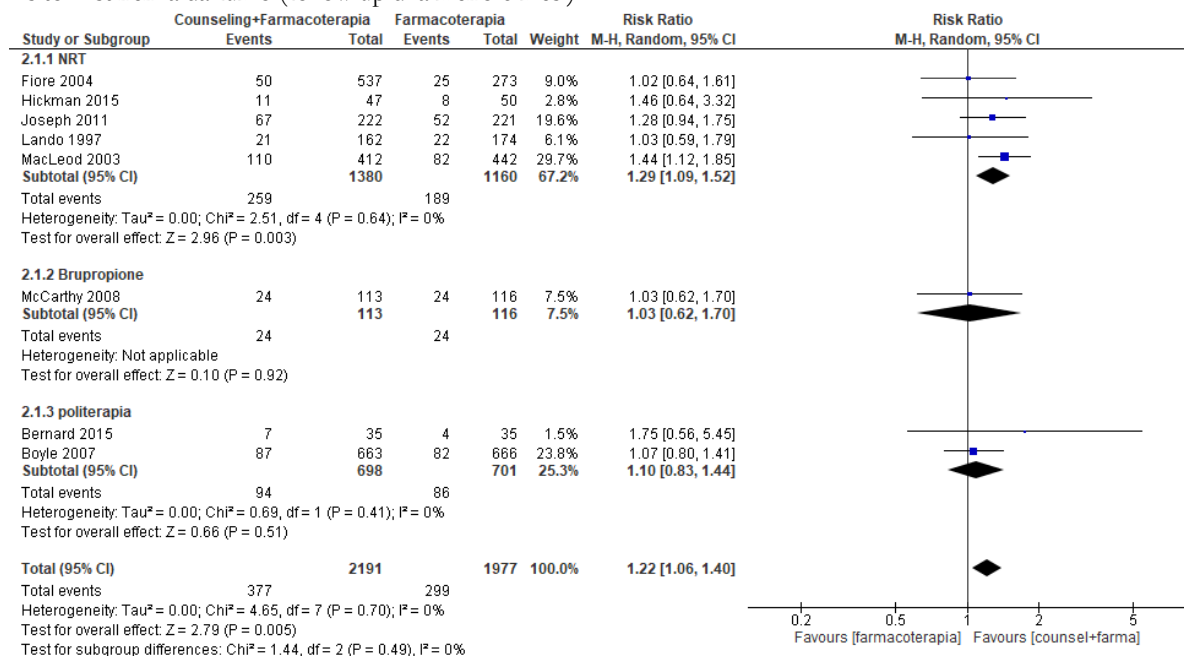
8.MC, Fiore, DE, McCarthy, TC, Jackson, ME, Zehner, DE, Jorenby, M, Mielke, al, et. Integrating smoking cessation treatment into primary care: an effectiveness study. Preventive Medicine; 2004.

Forest plot

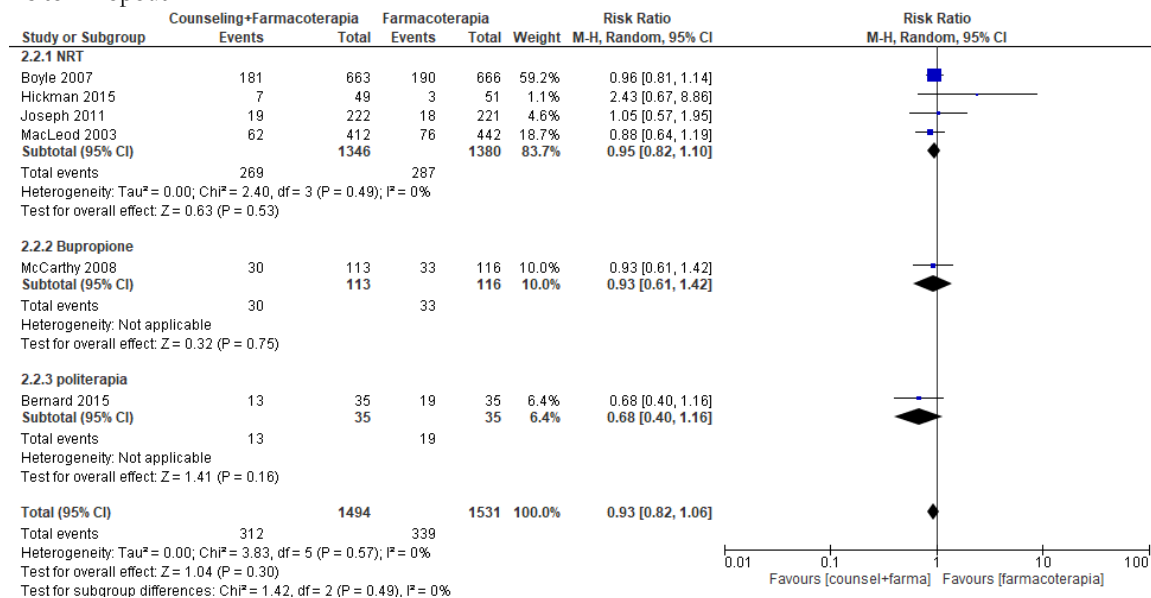
Confronto Counseling+farmacoterapia vs farmacoterapia

Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016

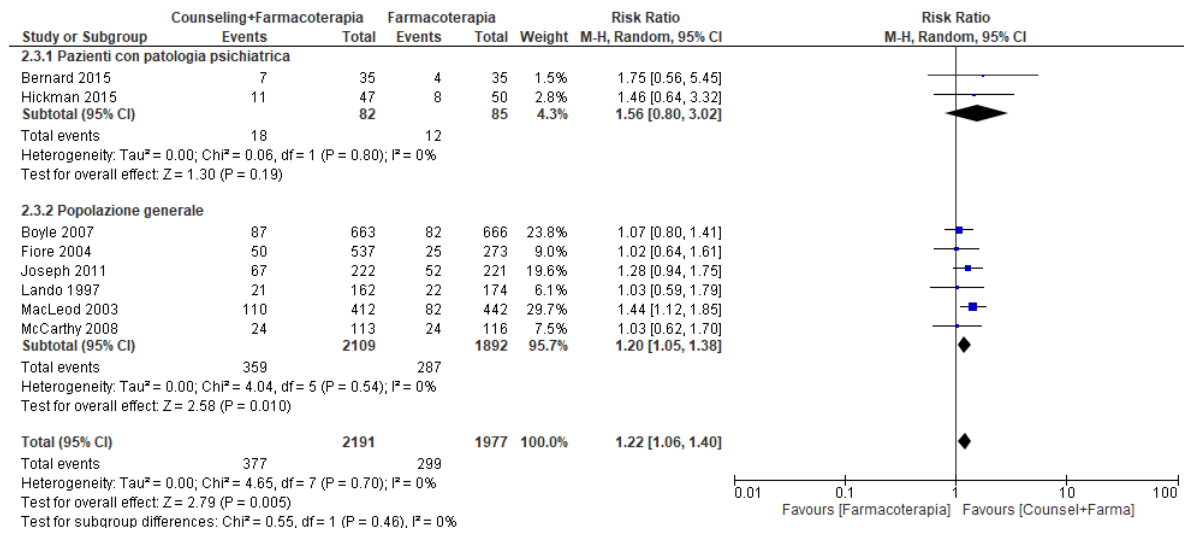
Esito: Astinenza da fumo (follow up di almeno 6 mesi)



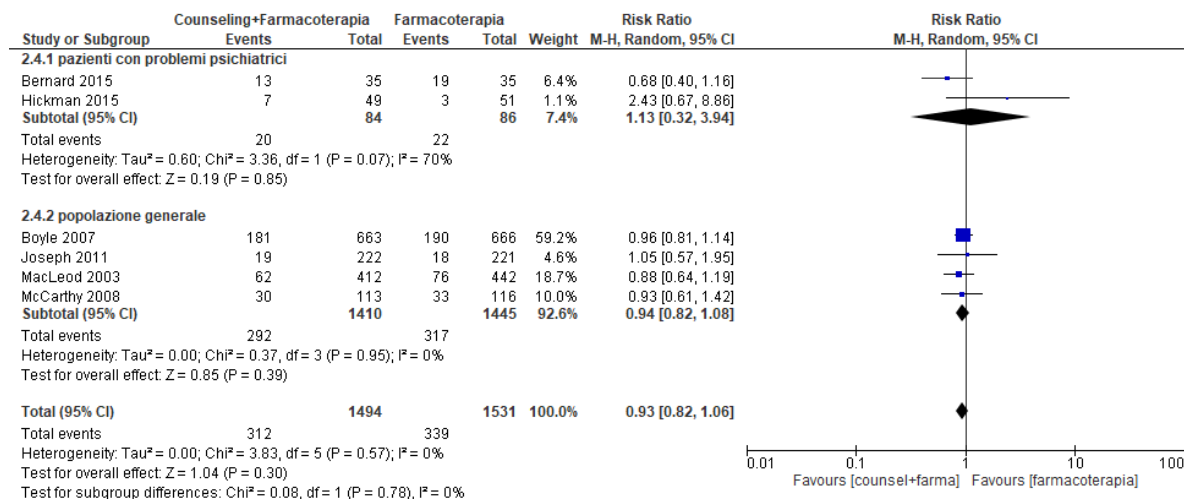
Esito: Dropout



Esito: Astinenza da fumo (follow up di almeno 6 mesi). Sottogruppo: tipo di popolazione



Esito: Dropout. Sottogruppo: tipo di popolazione



Report di valutazione economica

Valutazione economica degli interventi di counseling per la cessazione dal fumo: revisione sistematica della letteratura ed adattamento al contesto italiano

Matteo Ruggeri
Centro Nazionale per l'HTA – Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

La produzione inerente la valutazione economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo è molto ricca ed eterogenea. Molti lavori sono stati condotti in periodi fra loro diversi e tengono conto della conoscenza scientifica e dei trattamenti approvati e/o utilizzati all'epoca della relativa pubblicazione.

Inoltre, molti studi prendono in considerazione differenti strategie di trattamento che, in molti casi, combinano interventi terapeutici con interventi di counselling e di tipo comportamentale. Infine, anche l'approccio metodologico è molto eterogeneo: vengono utilizzati modelli decisionali ma anche dati raccolti nel contesto di clinical trials o modelli econometrici che sono alimentati con database retrospettivi. Il contesto socio – culturale dei differenti settings a cui si riferiscono gli studi, infine, rende molto complesso il panorama inerente le evidenze economiche di letteratura. Una questione fondamentale riguarda la applicabilità e la contestualizzazione delle evidenze al contesto italiano. Per questi motivi si rende necessario condurre un'analisi ad hoc.

Obiettivo

L'obiettivo di questo documento è di condurre un'analisi economica dei trattamenti per la cessazione dal fumo. Tale analisi verrà condotta tramite una revisione sistematica della letteratura, una valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze. Sono inoltre stimati i costi inerenti il contesto italiano.

Metodi

Struttura dell'analisi

Il presente lavoro segue il seguente flusso logico:

30. In prima analisi si procede a definire un PICO e conseguentemente una stringa di ricerca;
31. In seguito si procede alla selezione degli articoli ritenuti di pertinenza coerentemente con i criteri di inclusione degli stessi;
32. Successivamente si procede ad una classificazione ed a un breve commento delle evidenze incluse;
33. Si sottopongono le evidenze reperite a valutazione della qualità metodologica e della generalizzabilità secondo le relative checklist validate a livello internazionale.
34. Anche sulla base delle evidenze estrapolate nella revisione della letteratura, si procede ad una stima dei costi inerenti il contesto italiano.

PICO e criteri di inclusione/esclusione

La stringa di ricerca è stata costruita coerentemente con il seguente modello PICO.

Popolazione : fumatori che hanno deciso di smettere

Intervento: counseling e trattamento farmacologico

Comparatore: placebo, standard of care, trattamenti alternativi (varenicline, bupropion, NRT), trattamenti non farmacologici (incluso counselling, supporto psicologico/comportamentale finalizzato alla smoking cessation, terapia cognitivo-comportamentale (CBT), colloquio motivazionale (MI), agopuntura e ipnosi)

Outcomes: costo/QALY, costo/anno di vita guadagnato, costo/eventi cardiovascolari evitati, costo/tumore evitato

Criteri di inclusione: Articoli scientifici in lingua inglese, con full text disponibile che siano inerenti valutazioni economiche “piene”, ossia dove sia presente una chiara esplicitazione dei costi e delle conseguenze considerate.

Criteri di esclusione: revisione sistematica della letteratura, argomento non coerente con i trattamenti terapeutici (es. counseling...).

La stringa di ricerca è stata utilizzata sui seguenti motori di ricerca: pubmed, embase, econlit.

Valutazione della qualità delle evidenze

La valutazione della qualità delle evidenze di costo-efficacia è stata condotta a due livelli.

In prima analisi è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau 2013) per una valutazione della qualità metodologica degli studi. In secondo luogo è stata applicata la checklist per la valutazione della generalizzabilità (Drummond, 2005; Ruggeri, 2015) dei risultati ottenuti.

L'analisi della generalizzabilità può dar luogo a tre tipi di risultati diversi:

19. Analisi context-specific: nel caso in cui lo studio non rispetti più di due requisiti richiesti dalla checklist;
20. Analisi adattabile: nel caso in cui lo studio non rispetti un requisito richiesto dalla checklist;
21. Analisi generalizzabile: nel caso in cui lo studio rispetti tutti i requisiti richiesti dalla checklist.

Analisi dei costi

L'analisi dei costi ha l'obiettivo di stimare le risorse necessarie in un contesto italiano. L'analisi tiene conto delle informazioni reperite nella revisione della letteratura, relativamente al personale coinvolto, al numero di visite ed alle tecnologie utilizzate. Viene considerata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, sia per quanto riguarda l'identificazione e la remunerazione delle risorse utilizzate, sia per quanto riguarda la misurazione dell'impegno dei professionisti coinvolti in termini di visite e durata delle stesse.

La valorizzazione monetaria delle visite di counselling viene effettuata utilizzando il tariffario delle prestazioni ambulatoriali ed una stima del costo/ visita del medico di medicina generale.

Nel caso del coinvolgimento dell'infermiere, viene ipotizzata una visita della durata di 15 minuti tariffata utilizzando il costo orario medio reperito da fonti ISTAT.

Altre figure professionali, che pure in letteratura vengano considerate (s.: psicologo, farmacista, allied professionals, physician assistant), non vengono incluse nell'analisi in quanto non attualmente coerenti con il contesto italiano.

Risultati

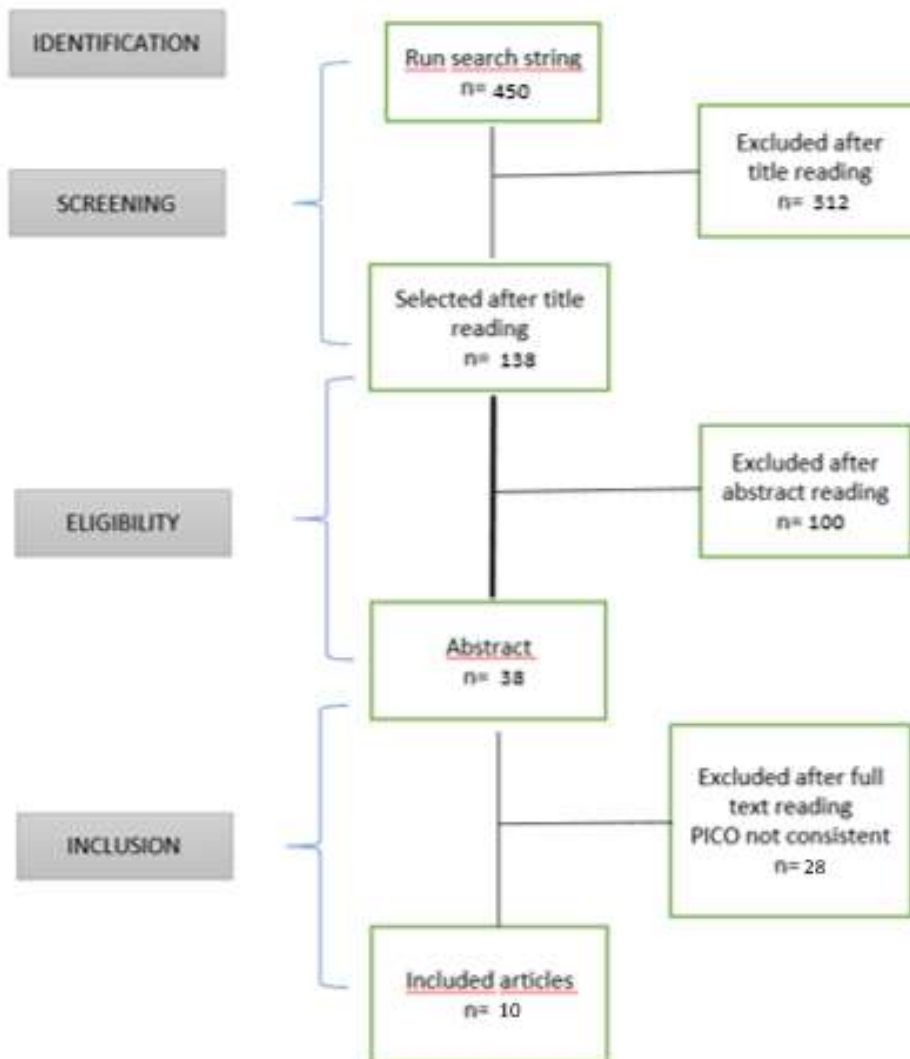
Estrapolazione delle evidenze

La ricerca ha dato come risultato (dopo l'eliminazione dei duplicati) l'estrapolazione di 450 lavori. Di questi, 312 sono stati eliminati dopo la lettura del titolo perché revisioni sistematiche della letteratura o trial clinici non recanti stime dei costi o perché case reports.

Dei 138 rimanenti, 100 sono stati esclusi dopo la lettura dell'abstract in quanto non riportanti dati di tipo economico o perché non riportavano risultati relativi al counseling.

Dei 38 rimasti, ne sono stati eliminati 28 dopo la lettura del full text in quanto non coerenti con il PICO model. La figura 1. Riporta la PRISMA flow chart relativa al processo di selezione dei lavori inclusi nell'analisi.

Figura 1. PRISMA flow chart



In totale, sono stati individuati 10 studi. (1-10) Gli studi selezionati confrontano diversi tipi di counseling, face – to – face (indicazioni di massima da parte del medico, counseling telefonico, intervento di counseling intensivo) a cui si aggiunge un intervento farmacologico. Gli studi dimostrano che tutti gli interventi sono costo efficaci rispetto alla standard of care.

Alcune evidenze riportano risultati discordanti rispetto al confronto con il trattamento farmacologico da solo. In un caso sembra che il counseling aggiunto al trattamento farmacologico sia più costo efficace, in un altro caso invece sembra che l'associazione di counseling e intervento farmacologico sia più efficace e comporti costi aggiuntivi molto limitati (1, 9)

Dallo studio delle evidenze selezionate emerge come sia molto difficile confrontare fra loro questi studi in quanto sono relativi a setting molto diversi fra loro. Inoltre le valutazioni economiche relative alle attività di counseling sono in generale molto sensibili alla tipologia di pazienti inclusi e le tecniche di randomizzazione sono molto sensibili rispetto a caratteristiche socio culturali. Inoltre il disegno degli interventi è fra loro molto diverso. Un'altra motivazione che rende difficile il confronto e l'adattamento di questi risultati ad altri contesti, riguarda la tecnologia con cui il counseling viene erogato. Il fatto che si utilizzino chiamate telefoniche, piuttosto che la telemedicina o piattaforme interattive, può influire sui risultati, soprattutto per quanto riguarda le implicazioni organizzative che l'utilizzo dei diversi approcci può comportare.

Un'altra considerazione riguarda la tipologia di figura professionale (farmacista, medico o altri allied professionals) e l'intensità (numero di sedute) con cui il programma viene erogato. Ciò può impattare in modo significativo sui costi, e soprattutto sul costo opportunità derivante dall'impiego di figure professionali ad alta specializzazione (medici) che sarebbe più efficiente utilizzare per altri servizi sanitari.

In generale, è comunque possibile affermare che le attività di counseling in aggiunta al trattamento farmacologico siano costo efficaci rispetto alla standard of care. Non è del tutto chiaro se, rispetto ai trattamenti farmacologici (vareniclina in primis) da soli, esse siano da considerarsi economicamente più vantaggiose. Su questo è sicuramente da tener conto quanto detto in precedenza in merito alla eterogeneità nel disegno dei vari studi.

Ciò che appare in maniera piuttosto chiara, tuttavia, è che gli stessi interventi terapeutici siano più efficaci quando integrati con attività di counseling.

Rimane da verificare l'applicabilità al contesto italiano degli interventi comportamentali che prevedono l'erogazione di compensi monetari ai pazienti che smettano di fumare.

Valutazione della qualità e della generalizzabilità delle evidenze

Come mostrato nella tabella 1. La qualità delle evidenze riportate è di livello medio alto, con uno score medio dell'71.5%.

In questo caso, rispetto ai reporting standards suggeriti dalla checklist CHEERS, è da notare come il requisito mancante più ricorrente è l'utilizzo di indicatori QALYs, soprattutto negli studi basati su clinical trials. Altro requisito spesso mancante è la specificazione delle unità di misura fisiche con riguardo alle risorse che generano i costi. Le analisi di sensibilità spesso sono condotte utilizzando metodi fra loro difficilmente comparabili e non sempre seguono un approccio probabilistico. Quando questo è presente, raramente sono riportati i parametri di scala e di forma utilizzati per costruire le distribuzioni stocastiche.

Un altro importante fattore di criticità è che nella maggioranza dei casi le ipotesi strutturali del modello non considerano l'eventualità di ricadute in un orizzonte temporale life-time. Inoltre, essendo una buona parte degli studi basata su clinical trials, l'orizzonte temporale si ferma alla durata della sperimentazione.

In generale, un'altra criticità da sottolineare è la mancanza di una mappatura precisa delle attività svolte nel contesto del counseling. L'utilizzo di flow chart sarebbe di molta utilità ai fini di identificare, misurare e valorizzare nella maniera più accurata possibile le risorse impiegate per implementare il programma.

In riferimento alla generalizzabilità delle evidenze (Tabella 4.) è da considerare come la differenza nei setting di riferimento dei lavori selezionati, non consente di considerare gli studi né generalizzabili né adattabili alla realtà italiana, secondo i criteri stabiliti.

Tabella 1. Counseling. Checklist CHEERS

SECTION/ITEM	FREQUENCY (%)
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>	
TITLE	100
ABSTRACT	80
<i>INTRODUCTION</i>	
BACKGROUND AND OBJECTIVES	80
<i>METHODS</i>	
TARGET POPULATION AND GROUPS	60
SETTING AND LOCATION	50
STUDY PERSPECTIVE	100
COMPARATORS	80
TIME HORIZON	50
DISCOUNT RATES	50
CHOICE OF HEALTH OUTCOMES	80
MEASUREMENT OF EFFECTIVENESS	90
MEASUREMENT AND EVALUATION OF PREFERENCE BASED OUTCOMES	80
ESTIMATING RESOURCES AND COST	70
CURRENCY AND CONVERSION	60

CHOICE OF MODEL	80
ASSUMPTIONS	60
ANALYTIC METHODS	60
RESULTS	
STUDY PARAMETERS	60
INCREMENTAL COSTS AND OUTCOMES	90
CHARACTERIZING UNCERTAINTY	80
CHARACTERIZING HETEROGENEITY	50
DISCUSSION	
STUDY FINDINGS, LIMITATIONS, GENERALIZABILITY, AND CURRENT KNOWLEDGE	60
OTHER	
SOURCE OF FUNDING	80
CONFLICT OF INTEREST	80
TOTAL	71.5%

Tabella 2. Counseling. Valutazione della generalizzabilità

ITEMS FOR GENERALIZABILITY	Frequency (%)
multicenter study (only for trial based)	0%
context and description of the alternatives	100%
complete reporting of the baseline characteristics of the study sample	60%
adoption of a broad study perspective	90%
clinical and cost data referring to the entire population	80%
preference data relevant to the study population	0%
presence of quantitative/qualitative analyses performed to evaluate the variability of results	50%
clear justification of the model structure and parameters (only for models)	60%
presence of a stochastic analysis to explore uncertainty (only for models)	60%
reporting of epidemiology (f relevant)	Na
reported source of utility data	90%
separate reporting of resources and unit costs	60%
RESULT	no studies adaptable to Italy

Analisi dei costi

Lo studio delle evidenze di letteratura ha consentito di identificare il disegno di tre programmi di counselling che possono essere adattati al contesto italiano.

Il primo attiene al coinvolgimento del solo medico di medicina generale con 2 visite al mese per un totale di €24 annui. Non è possibile in questa sede identificare scenari diversi a seconda dell'utilizzo del tipo di tecnologia o materiali con cui il programma di counselling viene messo in atto, data la mancanza di dati a disposizione. Per questo motivo si è ipotizzata una tariffa forfettaria di 2 € a visita, rappresentativa del cosumo di risorse dovuto a call telefonico o ad utilizzo di piattaforma informatica o alla distribuzione di materiali informative.

Nel secondo caso si ipotizza un coinvolgimento del medico di medicina generale all'inizio del programma, alla fine e dopo sei mesi dall'inizio per un totale di 3 visite annue. A ciò si aggiunge una attività di counselling effettuata dall'infermiere in un setting territorial per un totale di 24 visite annue.

Nel terzo caso si ipotizza in un setting ambulatoriale di effettuare 24 visite specialistiche l'anno tariffate coerentemente con il prontuario delle prestazioni ambulatoriali il cui valore comprende sia il personale che l'utilizzo del materiale.

Ai costi del personale e dei dispositivi impiegati, sono ovviamente da aggiungere i costi dei singoli trattamenti farmacologici, i cui valori sono stati presentati già nelle valutazioni economiche inerenti i precedenti quesiti.

La tabella 3. mostra i risultati dell'analisi dei costi nel contesto italiano. Dalle evidenze si evince come il programma meno costoso sia quello che prevede il coinvolgimento dell'infermiere che affianca il medico di medicina generale. Il più costoso è invece quello che prevede che le attività di counseling avvengono in un setting ambulatoriale e vengano remunerate considerando la tariffa delle visite specialistiche prevista dal tariffario nazionale delle prestazioni ambulatoriali.

Tabella 3. Analisi dei costi di differenti programmi di counselling nel contesto italiano

Risorse	MMG [^]			infermiere [^]			visita ambulatoriale*		
	risorse	tariffa	totale	risorse	tariffa	totale	risorse	tariffa	totale
utilizzo dispositivi/materiali	24	€ 2,00	€ 48,00	24	€ 2,00	€ 48,00	na	na	na
personale medico	24	€ 13,00	€ 312,00	3	€ 13,00	€ 39,00	24	€ 20,66	€ 495,84
personale di assistenza	0	0	-	24	€ 8,50	€ 204,00	na	na	na
TOTALE			€ 360,00			€ 291,00			€ 495,84

*le risorse identificate riguardano il numero di visite annuali e la tariffa è quella relativa alla prestazione ambulatoriale come da tariffario nazionale

[^] le risorse identificate riguardano le visite ipotizzando una durata di 30 minuti ciascuna

Bibliografia

1. Tosanguan J, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of clinical smoking cessation interventions in Thailand. *Addiction*. 2016 Feb;111(2):340-50. doi: 10.1111/add.13166. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26360507.
2. Maciosek MV, LaFrance AB, Dehmer SP, McGree DA, Xu Z, Flottemesch TJ, Solberg LI. Health Benefits and Cost-Effectiveness of Brief Clinician Tobacco Counseling for Youth and Adults. *Ann Fam Med*. 2017 Jan;15(1):37-47. doi: 10.1370/afm.2022. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28376459; PMCID: PMC5217842.
3. Shearer J, Shanahan M. Cost effectiveness analysis of smoking cessation interventions. *Aust N Z J Public Health*. 2006 Oct;30(5):428-34. doi: 10.1111/j.1467-842x.2006.tb00458.x. PMID: 17073223.
4. Boyd KA, Briggs AH. Cost-effectiveness of pharmacy and group behavioural support smoking cessation services in Glasgow. *Addiction*. 2009 Feb;104(2):317-25. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02449.x. PMID: 19149829.
5. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, Morikawa Y, Nagasawa SY, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nakagawa H. Nicotine dependence and cost-effectiveness of individualized support for smoking cessation: evidence from practice at a worksite in Japan. *PLoS One*. 2013;8(1):e55836. doi: 10.1371/journal.pone.0055836. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23383289; PMCID: PMC3559493.
6. Feenstra TL, Hamberg-van Reenen HH, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Cost-effectiveness of face-to-face smoking cessation interventions: a dynamic modeling study. *Value Health*. 2005 May-Jun;8(3):178-90. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04008.x. PMID: 15877590.
7. Rasmussen SR. The cost effectiveness of telephone counselling to aid smoking cessation in Denmark: a modelling study. *Scand J Public Health*. 2013 Feb;41(1):4-10. doi: 10.1177/1403494812465675. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23160318.
8. Smith MW, An LC, Fu SS, Nelson DB, Joseph AM. Cost-effectiveness of an intensive telephone-based intervention for smoking cessation. *J Telemed Telecare*. 2011;17(8):437-40. doi: 10.1258/jtt.2011.110303. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025745.
9. Hollis JF, McAfee TA, Fellows JL, Zbikowski SM, Stark M, Riedlinger K. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. *Tob Control*. 2007 Dec;16 Suppl 1(Suppl 1):i53-9. doi: 10.1136/tc.2006.019794. PMID: 18048633; PMCID: PMC2598511.
10. Crealey GE, McElnay JC, Maguire TA, O'Neill C. Costs and effects associated with a community pharmacy-based smoking-cessation programme. *Pharmacoeconomics*. 1998 Sep;14(3):323-33. doi: 10.2165/00019053-199814030-00008.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sul trattamento farmacologico in monoterapia o farmacoterapia combinata in associazione a counselling.

La valutazione ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle raccomandazioni relative al quesito “*Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo rispetto al solo trattamento farmacologico o al solo intervento di counselling individuale o di gruppo?*” ha avuto la durata di 4 settimane, dal 12 gennaio al 7 febbraio 2022.

Di seguito vengono riportati i risultati della consultazione pubblica.

Dei 25 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, 6 stakeholder, appartenenti a Enti privati (Fondazioni, strutture sanitarie private, università private, ecc.) e a Istituzioni pubbliche nazionali e regionali (ASL, Regioni, Università Pubbliche), hanno risposto ai questionari predisposti per le seguenti Raccomandazioni, di cui si riporta per ognuna anche il grafico che illustra il grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario.

Nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare l'associazione del trattamento farmacologico con l'intervento di counselling individuale o di gruppo rispetto al solo intervento di counselling. [Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità moderata delle prove]

Tabella 1. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4,8
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,7
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	4,8
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4,8

Nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare l'associazione del trattamento farmacologico con l'intervento di Counselling individuale o di gruppo rispetto al solo trattamento farmacologico. [Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Tabella 2. Grado di accordo espresso dagli stakeholder per ciascuna domanda del questionario

Domanda	Media dei punteggi assegnati*
La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.	4,2
La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.	4,2
La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.	3,8
La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.	4

*Gli Stakeholder sono stati chiamati ad esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo per ciascuna delle 4 affermazioni, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Non sono stati inseriti commenti da parte degli stakeholder. Pertanto il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle raccomandazioni.

Per quanto riguarda la consultazione pubblica relativamente alle seguenti **indicazioni di buona pratica clinica** (avvenuta dal 2 al 16 maggio 2022):

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, è ragionevole utilizzare la terapia sostitutiva con nicotina (NRT) nelle sue diverse formulazioni e/o combinazioni (lento rilascio e rapido rilascio), come anche la Vareniclina in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo; in alternativa alla Vareniclina possono essere utilizzati anche la Citisina o il Bupropione, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Sulle Indicazioni di buona pratica è stato inserito un commento consultabile al link di seguito indicato.

Preso atto del commento rilasciato dallo stakeholder, il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione delle indicazioni di buona pratica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell'SNLG: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO

Nel trattamento della dipendenza tabacco e da nicotina è più efficace una formazione specifica (universitaria e post-universitaria) dei MMG e degli altri professionisti della salute rispetto all'attuale informazione generica sul tabagismo che si riceve nei corsi di laurea infermieristica, di medicina o psicologia?

Protocollo della revisione

Sulla base del quesito clinico, formulato seguendo l'approccio PICO, sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione:

Popolazione: Medici di Medicina Generale e altre figure sanitarie

Interventi: Formazione specifica sui trattamenti della dipendenza da fumo di tabacco e da nicotina

Confronto: educazione standard, formazione non specifica

Esiti: Numero di persone astinenti dal fumo di tabacco a 1 mese (?) dal quit day, a fine intervento, a 6 mesi e a 12 mesi dall'inizio dell'intervento e/o dal quit day

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT). In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, verranno selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. Se le revisioni non sono disponibili verranno considerati studi RCT.

Sottogruppi: Pazienti ospedalizzati, Persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie), Donne in gravidanza, Minori, Persone con patologie psichiatriche, Persone in regime di detenzione carceraria

Strategia di ricerca

Cochrane Library issue 8, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees
- #3 (nicotine next dependence):ti,ab,kw
- #4 (tobacco next dependence):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Smoking Reduction] explode all trees
- #7 ((quit* or stop* or ceas* or giv* or abstain* or abstinen*) NEAR (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab
- #8 {OR #1-#7}
- #9 MeSH descriptor: [Education, Premedical] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Education, Professional] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Inservice Training] explode all trees 829
- #12 MeSH descriptor: [Health Personnel] explode all trees and with qualifier(s): [education - ED]
- #13 (professional* NEAR (educat* or training)):ti,ab
- #14 ((doctor* or nurs* or therapist* or surgeon* or practitioner*) NEAR (educat* or training)):ti,ab
- #15 {OR #9-#14} 15636
- #16 #8 AND #15 in Cochrane Reviews
- #17 #8 AND #15 in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 06, 2022>

- 1 smoking cessation.mp. or exp Smoking Cessation/
- 2 tobacco cessation.mp. or "Tobacco-Use-Cessation"/
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 exp Smoking/th
- 5 exp "Tobacco Use Disorder"/
- 6 Smoking reduction/ or Smoking reduction.mp.
- 7 exp Pipe smoking/ or exp Tobacco smoking/ or exp Tobacco Products/
- 8 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstinen*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab. (26246)
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 Education, Premedical/
- 11 exp Education, Professional/
- 12 exp Inservice Training/

- 13 exp Health Personnel/ed [Education]
- 14 (professional* adj5 (educat* or training)).tw.
- 15 ((doctor* or nurs* or therapist* or surgeon* or practitioner* or physician*) adj5 (educat* or training)).ti,ab.
- 16 (("Allied Health Occupation*" or "Health Occupation*") adj5 (educat* or training)).tw.
- 17 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
- 18 9 and 17

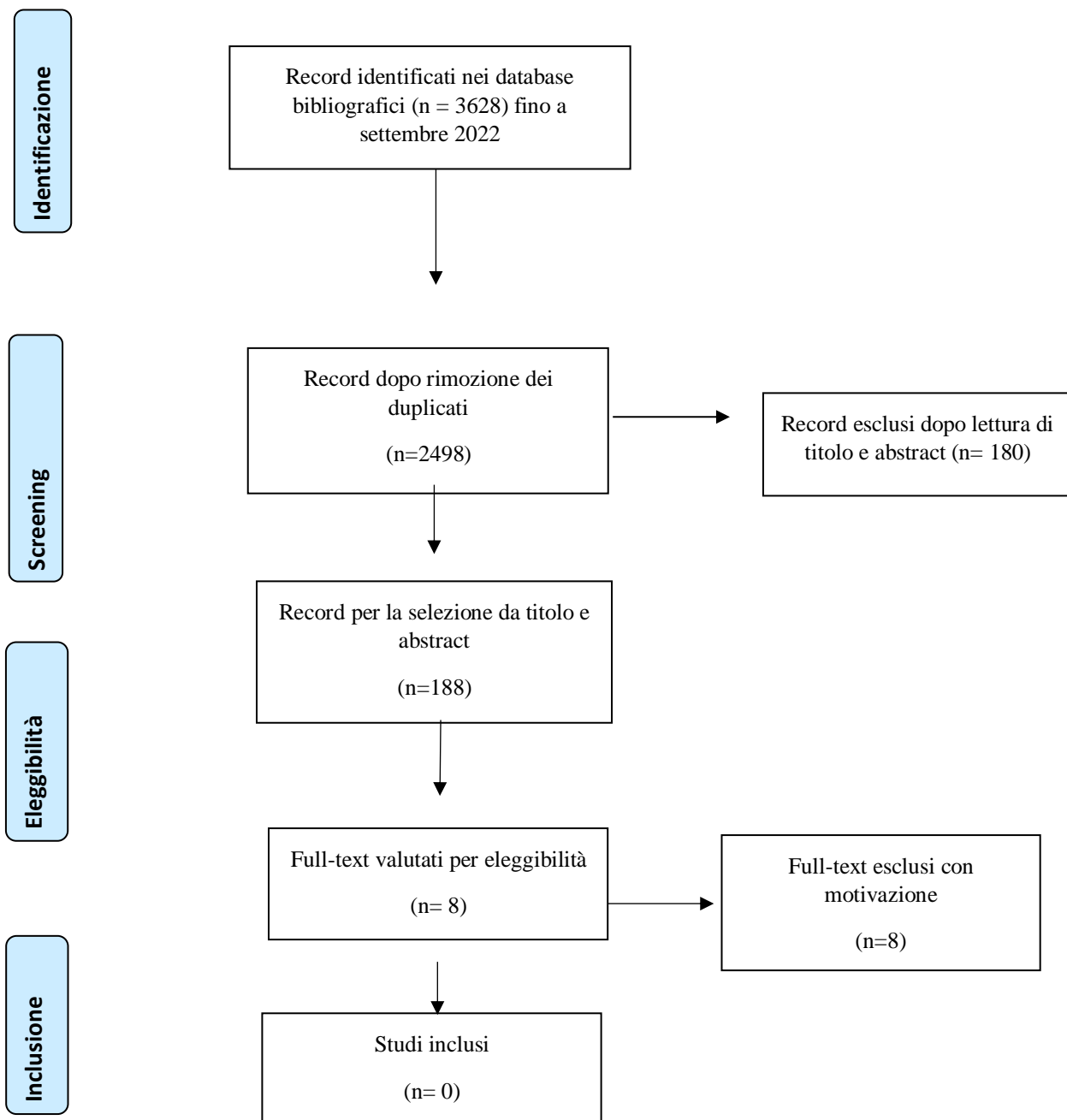
Embase <1974 to 2022 September 06>

- 1 smoking cessation.mp. or smoking cessation/
- 2 tobacco cessation.mp.
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 smoking/th [Therapy]
- 5 tobacco dependence/
- 6 smoking reduction/
- 7 Smoking reduction.mp. or smoking reduction/
- 8 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstin*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 *medical education/
- 11 *vocational education/
- 12 *in service training/
- 13 (professional* adj5 (educat* or training)).tw.
- 14 ((doctor* or nurs* or therapist* or surgeon* or practitioner* or physician*) adj5 (educat* or training)).ti,ab.
- 15 (("Allied Health Occupation*" or "Health Occupation*") adj5 (educat* or training)).tw.
- 16 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 9 and 16

APA PsycInfo <1806 to August Week 5 2022>

- 1 smoking cessation.mp. or Smoking Cessation/
- 2 tobacco cessation.mp.
- 3 (nicotine dependence or tobacco dependence).mp.
- 4 Smoking reduction.mp.
- 5 ((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or giv\$ or abstain* or abstin*) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 exp Medical Education/
- 8 exp Health Personnel/ and exp Education/
- 9 (professional* adj5 (educat* or training)).ti,ab.
- 10 ((doctor* or nurs* or therapist* or surgeon* or practitioner* or physician*) adj5 (educat* or training)).ti,ab.
- 11 7 or 8 or 9 or 10
- 12 6 and 11

Processo di selezione degli studi



Studi esclusi e motivo di esclusione

Revisioni Sistematiche	
Candelas G, Villaverde V, Garcia S, Guerra M, Leon MJ, Canete JD. Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: A systematic literature review. <i>Rheumatology international</i> . 2016;36(11):1493-506.	Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria e Tipo di Esito: non valuta il numero di fumatori che smettono di fumare
Carson KV, Verbiest MEA, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJJ, et al. Training health professionals in smoking cessation. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2012(5):CD000214.	Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria
Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2012 reviews. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> . 2013;108(10):1711-21.	Tipo di popolazione: fumatori e Tipo di intervento: interventi per smettere di fumare
Hyndman K, Thomas R, Patterson S, Compton S, Schira R, Godfrey C, et al. Effectiveness of tobacco intervention education in health professional students' practice: a systematic review protocol. <i>JBI database of systematic reviews and implementation reports</i> . 2016;14(6):78-90.	Protocollo e comunque Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria
Hyndman K, Thomas RE, Schira HR, Bradley J, Chachula K, Patterson SK, et al. The Effectiveness of Tobacco Dependence Education in Health Professional Students' Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2019;16(21).	Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria
Semwal M, Whiting P, Bajpai R, Bajpai S, Kyaw BM, Tudor Car L. Digital Education for Health Professions on Smoking Cessation Management: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. <i>Journal of medical Internet research</i> . 2019;21(3):e13000.	Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria e Tipo di Esito: non valuta il numero di fumatori che smettono di fumare
Studi randomizzati controllati	
Mejia R, Perez Stable EJ, Kaplan CP, Gregorich SE, Livaudais-Toman J, Pena L, et al. Effectiveness of an Intervention to Teach Physicians How to Assist Patients to Quit Smoking in Argentina. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2016;18(5):1101-9.	Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria
Olano-Espinosa E, Matilla-Pardo B, Minué C, Antón E, Gómez-Gascón T, Ayesta FJ. Effectiveness of a health professional training program for treatment of tobacco addiction. <i>Nicotine & tobacco research</i> 2013;15(10):1682-9.	Tipo di intervento: training generico non formazione universitaria

Policy per la gestione del conflitto di interesse

Le dichiarazioni di interesse sono state esaminate dal CTS per evidenziare eventuali casi di conflitto potenziale o rilevante relativamente al quesito sulla formazione del personale sanitario.

La valutazione ha determinato la non sussistenza di conflitti di interesse per i membri del Panel.

Consultazione pubblica

La consultazione pubblica sulle indicazioni di buona pratica clinica relative al quesito *“Nel trattamento della dipendenza tabacco e da nicotina è più efficace una formazione specifica (universitaria e post-universitaria) dei MMG e degli altri professionisti della salute rispetto all’attuale informazione generica sul tabagismo che si riceve nei corsi di laurea infermieristica, di medicina o psicologia?”* ha avuto la durata di 4 settimane, dal 9 gennaio al 30 gennaio 2023.

Di seguito viene riportata l’indicazione di buona pratica clinica:

È ragionevole realizzare percorsi di formazione specifica, a livello universitario o post-universitario, rivolti ai medici di medicina generale e altri professionisti della salute al fine di implementare le attività di prevenzione e trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina, nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, tabacco senza fumo, tabacco riscaldato, sigaretta elettronica e altri prodotti contenenti nicotina.

Dei 28 stakeholder registrati sulla piattaforma SNLG per la consultazione pubblica, uno stakeholder ha ritenuto opportuno lasciare commenti sulle indicazioni di buona pratica consultabile al link di seguito riportato.

Preso atto del commento di uno stakeholder, il Panel di esperti non ha ritenuto di modificare la formulazione della indicazione di buona pratica clinica.

Il report della consultazione pubblica è consultabile alla pagina dedicata sul sito dell’SNLG: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

REVISIONE ESTERNA INDIPENDENTE

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per eventuali integrazioni (content assessment);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

Il processo di revisione esterna indipendente si è svolto in 3 momenti, con l'invio di tre email contenenti tutta la documentazione relativa a:

1. Scope, raccomandazioni preliminari e indicazioni di buona pratica sui trattamenti farmacologici in monoterapia (confrontati tra di loro o con altri trattamenti) e trattamenti in farmacoterapia combinata (confrontati con la monoterapia);
2. raccomandazioni preliminari e le indicazioni di buona pratica sui trattamenti farmacologici (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo, intervento breve; counselling individuale o di gruppo, sigaretta elettronica;
3. raccomandazioni preliminari e le indicazioni di buona pratica sugli interventi digitali (confrontati fra di loro, rispetto ad un trattamento standard, o a nessun trattamento), modalità e sessioni di counselling; formazione del personale sanitario.

La revisione è stata realizzata attraverso la compilazione, da parte dei revisori, di una modulistica predisposta dal CNEC ovvero il "Modulo AGREEII&RepCheck", che consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

Come risultato della revisione esterna, sono state apportate delle modifiche sia allo Scope della linea guida, sia alle raccomandazioni e indicazioni di buona pratica, come descritto di seguito.

1. Scope, raccomandazioni preliminari e indicazioni di buona pratica sui trattamenti farmacologici in monoterapia (confrontati tra di loro o con altri trattamenti) e trattamenti in farmacoterapia combinata (confrontati con la monoterapia).

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il Panel ha modificato lo Scope, aggiungendo tra i destinatari gli operatori sanitari dei centri per lo screening polmonare e i caregiver, e ha confermato la formulazione delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica per i quesiti sui trattamenti farmacologici in monoterapia o farmacoterapia combinata.

Inoltre, sono stati accolti i seguenti suggerimenti o richieste dei revisori:

- è stata inserita una nota di chiarimento per il temporaneo ritiro dal commercio della vareniclina
- è stato aggiunto tra le referenze bibliografiche lo studio di Pastorino et. al., 2022 sull'efficacia della citisina in combinazione con counselling.
- è stato aggiunto nell'EtD l'elenco di sottogruppi di pazienti
- è stata svolta una ulteriore ricerca della letteratura per identificare documenti che includessero citisina e bupropione nel trattamento della dipendenza da nuovi prodotti del tabacco e prodotti contenenti nicotina.
- è stata riportata la considerazione che si ritiene opportuno sviluppare nuovi studi che affrontino la dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche la necessità di valutare in maniera opportuna il grado di assorbimento della nicotina, così variabile in questi nuovi prodotti, da poter condizionare la risposta al trattamento farmacologico con NRT o altro trattamento.
- per una maggiore fruibilità, sono state inserite le raccomandazioni ordinate per forza delle raccomandazioni (forte o condizionata) e qualità delle prove.

2. Raccomandazioni preliminari e indicazioni di buona pratica sui trattamenti farmacologici (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo, intervento breve; counselling individuale o di gruppo, sigaretta elettronica

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il Panel ha confermato la formulazione delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica clinica.

Inoltre, sono stati accolti i seguenti suggerimenti o richieste dei revisori:

- È stata inserita la specifica, relativa al quesito sull'efficacia della sigaretta elettronica, che anche le sigarette a tabacco riscaldato non dovrebbero essere utilizzate come strumento per la cessazione;
- Nella Letteratura valutata relativa al quesito sull'efficacia del counselling è stata inserita la definizione di counselling;
- Per quanto riguarda il quesito sui trattamenti farmacologici (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo, è stato inserito lo studio di Pastorino et al. 2022 sull'efficacia della citisina in associazione a counselling nelle considerazioni aggiuntive nell'EtD.

3. Raccomandazioni preliminari e indicazioni di buona pratica sugli interventi digitali (confrontati fra di loro, rispetto ad un trattamento standard, o a nessun trattamento), modalità e sessioni di counselling; formazione del

personale sanitario.

Successivamente al processo di revisione esterna indipendente, il Panel ha confermato la formulazione delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica clinica.

Inoltre, sono stati accolti i seguenti suggerimenti o richieste dei revisori:

- è stata inserita la durata delle sessioni di counselling nelle considerazioni per l'implementazione;
- è stata inserita nelle Considerazioni per l'implementazione la necessità di sviluppare degli interventi digitali da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

