



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
ECCELLENZA CLINICA,
QUALITÀ E SICUREZZA DELLE CURE

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



<https://snlg.iss.it>

Raccomandazioni n. 6.1-6.2 (draft)

Quesito clinico n. 6:

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?



Linea Guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina - Raccomandazioni n. 6.1-6.2 (draft)

Indice

Premessa	4
Le raccomandazioni preliminari (6.1-6.2)	5
Indicazioni di Buona Pratica	6
Lista delle Appendici.....	7

Il presente documento presenta le raccomandazioni draft e le indicazioni di buona pratica. La versione finale delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica sarà pubblicata in seguito alla conclusione del processo di Revisione Esterna da parte di reviewers indipendenti.

Quesito clinico n. 6:

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?

Lista delle raccomandazioni preliminari (quesito 6):

6.1. 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 individuale o di gruppo rispetto al solo intervento counselling.

[Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità moderata delle prove]

6.2. 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 individuale o di gruppo rispetto al solo trattamento farmacologico.

[Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Indicazioni di Buona Pratica (quesito 6)

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato e da masticare e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, 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 [Indicazioni di buona pratica clinica].

Premessa

Nell'ambito dello sviluppo della linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, a seguito della costituzione del Gruppo di sviluppo¹, della consultazione pubblica sul *Draft Scope* della linea guida definito dal Comitato tecnico-scientifico e dal Panel di esperti², della pubblicazione sul sito del Sistema Nazionale Linee Guida dello *Scope* e dei quesiti clinici della linea guida³, il Panel ha formulato le **raccomandazioni preliminari (draft)**, relative al seguente quesito clinico:

Quesito clinico n. 6.

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?

Le raccomandazioni draft sono state formulate seguendo un processo metodologicamente rigoroso che, in conformità a quanto previsto dal Manuale metodologico dell'ISS, ha utilizzato il GRADE Evidence to Decision (EtD) framework per procedere in modo strutturato e trasparente dalle prove alla raccomandazione⁴.

La valutazione degli interessi dichiarati dai membri del panel non ha rilevato nessun potenziale o rilevante conflitto di interesse rispetto alla tematica oggetto del quesito clinico.

Inoltre, il Panel di esperti ha ritenuto opportuno formulare delle **Indicazioni di Buona Pratica o Good Practice Statements (GPS)**, ovvero «messaggi» che il panel della linea guida ritiene importanti ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove come previsto dal metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni.

¹ Il Gruppo di sviluppo è consultabile al link: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/Gruppo-di-sviluppo_LGFumo.pdf

² Il report è consultabile al link: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/Report-su-consultazione-pubblica-dello-Scope_8-giugno-2021_rev.pdf

³ Lo Scope della linea guida è scaricabile dal link: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/Scope_LGFumo.pdf

⁴ Per ulteriori dettagli sulla Metodologia, fare riferimento al Manuale metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità per la produzione di linee guida di pratica clinica (scaricabile dal sito dell'SNLG mettere link: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf), basato su metodologie di produzione delle linee guida riconosciute in ambito internazionale. Nel manuale metodologico è descritta anche la Policy per la gestione del conflitto di interessi.

Le raccomandazioni draft e le indicazioni di buona pratica sono state poi sottoposte alla procedura di Consultazione pubblica e i commenti e feedback degli stakeholder sono stati analizzati dal panel di esperti⁵.

Il presente documento presenta le raccomandazioni draft e le indicazioni di buona pratica così come formulate dal panel e riviste alla luce dei commenti ricevuti dagli stakeholder.

La versione finale delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica sarà pubblicata in seguito alla conclusione del processo di Revisione Esterna da parte di reviewers indipendenti.

Le raccomandazioni preliminari (6.1-6.2)

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di sette revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, che rispondevano ai criteri di inclusione riportati in Appendice A. Le revisioni hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei seguenti trattamenti:

- Associazione “counselling” più trattamento farmacologico rispetto a solo “counselling” (Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016)
- Associazione “counselling” più trattamento farmacologico vs solo trattamento farmacologico (Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016)

Gli interventi erano riferiti alla popolazione generale, a pazienti ospedalizzati, a pazienti con comorbidità e problemi di salute mentale. I farmaci utilizzati in combinazione con il “counselling” erano: NRT, bupropione, nortriptilina e vareniclina.

Non sono state inoltre reperite RS che confrontavano l'efficacia dei farmaci in una popolazione di consumatori di tabacco riscaldato o da masticare e consumatori di prodotti contenenti nicotina.

⁵ Il report della consultazione pubblica sulle raccomandazioni preliminari e sulle indicazioni di buona pratica sono consultabili ai seguenti link: <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/04/Report-consultazione-pubblica-raccomandazioni-Pico-5-e-6-ISS.pdf>; <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/05/Report-consultazione-indicazioni-di-pratica-clinica-quesiti-3-e-6.pdf>

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il panel di esperti ha formulato le seguenti raccomandazioni:

Raccomandazione 6.1

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 individuale o di gruppo rispetto al solo intervento counselling.

[Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità moderata delle prove]

Raccomandazione 6.2

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 individuale o di gruppo rispetto al solo trattamento farmacologico.

[Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Indicazioni di Buona Pratica

Poiché non stati identificati studi condotti su consumatori di prodotti del tabacco riscaldato e da masticare e prodotti contenenti nicotina, il Panel di esperti ha ritenuto opportuno formulare delle Indicazioni di Buona Pratica o Good Practice Statements (GPS), ovvero «messaggi» che il panel della linea guida ritiene importanti ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove come previsto dal metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni.

Pertanto, le indicazioni di Buona Pratica per il Quesito clinico n. 6 sono le seguenti:

Nei consumatori di prodotti del tabacco riscaldato e da masticare e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, 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.

[Indicazioni di buona pratica clinica]

Il rationale di queste Indicazioni di buona pratica si basa sulla seguente letteratura:

- Un rapporto del Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)⁶;
- Una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione da e-cig negli adolescenti⁷;
- Un report di un caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con terapia sostitutiva con nicotina (NRT)⁸.

In generale tali fonti riferiscono che i trattamenti efficaci per trattare la dipendenza da nicotina nei fumatori di sigarette tradizionali, dovrebbero essere validi anche per tutte le altre tipologie di consumatori di prodotti contenenti nicotina.

Il razionale è costituito dal fatto che la sostanza capace di indurre dipendenza, sia nel tabacco che nei suoi derivati, è la nicotina. La cessazione dell'uso dei vari prodotti che contengono questo principio attivo deve fare dunque riferimento a farmaci capaci di agire sui recettori nicotinici, come già succede per l'uso di sigarette tradizionali. La terapia sostitutiva con nicotina e la vareniclina, vista la specificità di azione sui recettori nicotinici in generale e sui recettori $\alpha 4\beta 2$ (vareniclina) rispondono a queste condizioni.

Il Panel ha discusso anche della possibilità di formulare delle Indicazioni di buona pratica anche per l'uso di Bupropione e Citisina, ma non ha proceduto per l'assenza di prove indirette documentate, come quelle trovate per NRT e Vareniclina.

Lista delle Appendici

Di seguito si riportano gli **EtD framework** per ognuna delle raccomandazioni e le seguenti appendici:

- Appendice A - Quesito clinico e Strategia di ricerca
- Appendice B – Processo di selezione degli studi
- Appendice C – Caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi

⁶ CADTH. Pharmacological Interventions for Vaping Cessation. Canadian Journal of Health Technologies 2021;1(4).

<https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/rc1357/rc1357>

⁷ Up-To-Date. Management of smoking and vaping cessation in adolescents

<https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents>

⁸ Silver B et al. Successful use of Nicotine Replacement Therapy to quit e-cigarettes: lack of treatment protocol highlights need for guidelines. Clin Case Rep 2016 Mar 11;4(4):409-11. doi:10.1002/ccr3.477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC483139>

- Appendice D - Forest Plot
- Appendice E - Tabelle delle evidenze GRADE
- Appendice F – Risorse e costi

LINEA GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA TABACCO E DA NICOTINA -Evidence to Decision Framework

QUESITO CLINICO

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 intervento di counselling individuale o di gruppo?

POPOLAZIONE:	<p>Consumatori di tabacco e nicotina, fumato o no. Nessuna esclusione in base all'età e genere o stato di salute.</p> <p>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.</p>
INTERVENTO:	<p>Associazione counselling + Trattamento farmacologico: NRT, Bupropione, Vareniclina, Nortriptilina, Citisina, a qualsiasi dosaggio e durata</p>
CONFRONTO:	<p>-vs solo counselling;</p>
ESITI PRINCIPALI:	<p>Numero di astinenti dal fumo a 1 mese dal quit day, a fine intervento, a 6 mesi e a 12 mesi dal quit day</p> <p>Numero di persone con eventi avversi (qualsiasi evento avverso, eventi avversi gravi)</p> <p>Drop out</p>

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 	<p>Nel 2019, secondo i dati ISS-DOXA [1], i fumatori in Italia sono 11,6 milioni, con una prevalenza del 22,0%, in trend stabile rispetto al passato; si registrano differenze di genere, per cui tra gli uomini i fumatori sono il 28,0 e il 16,5% tra le donne, mentre per quello che riguarda le fasce di età, la prevalenza maggiore è quella compresa tra i 25 e i 44 anni (27,7%). In particolare, la prevalenza maggiore tra gli uomini riguarda la fascia 25-44anni (36,3%), mentre per le donne la fascia di età con maggiore prevalenza è quella tra i 45-64 anni, con una percentuale pari al 22,9%. L'età media dei fumatori in Italia è pari a 45,3 anni.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>Il fumo attivo rimane la principale causa di morbosità e mortalità prevenibile nel nostro Paese, come in tutto il mondo occidentale [2]. Il fumo di tabacco, in particolare, è una causa nota o probabile di almeno 25 malattie, tra le quali broncopneumopatie croniche ostruttive e altre patologie polmonari croniche, neoplasie del polmone e altre forme di neoplasie, cardiopatie, vasculopatie. L'esposizione al fumo passivo è causa di aumento del rischio per malattie respiratorie (particolarmente tra i bambini) e il fumo delle madri durante la gravidanza è causa di varie patologie per la madre e di gravi conseguenze per il neonato quali una significativa riduzione del peso alla nascita e un eccesso di rischio di morti improvvise del neonato [3].</p> <p>Dai dati della sorveglianza PASSI [4], nel periodo 2015-2018, la percentuale di fumatori che tenta di smettere risulta maggiore tra donne (37,1% rispetto agli uomini 34,1%), diminuisce all'aumentare dell'età e aumenta con l'aumentare del livello di istruzione, per quanto non sembrano esserci differenze significative in base alla condizione socio-economica. Negli ultimi anni si assiste ad una riduzione della percentuale di quanti provano a smettere: nel triennio 2011-2014 erano il 38,4%, nel 2012-2015, il 37,2%, e nel 2016-2019, il 36,1%, infatti la dipendenza dal tabacco fisica, causata dalla nicotina, ma anche quella psicologica, rendono estremamente difficile smettere di fumare. Sebbene la componente psicologica e motivazionale sia determinante nella cessazione del fumo, sono però disponibili dei farmaci, sia agonisti che antagonisti che hanno mostrato efficacia.</p> <p>La componente psicologica riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la dipendenza da fumo di tabacco e nicotina. Per questo, il supporto comportamentale e motivazionale sono interventi determinanti per favorire la cessazione, così come la terapia farmacologica che mette a disposizione diversi principi attivi (sostituti nicotinici, Nicotine Replacement Therapies (NRT), bupropione, nortriptilina, vareniclina, citistina) che hanno mostrato efficacia nel sostenere la cessazione.</p> <p>Gli interventi di supporto comportamentale sono vari ed includono materiali scritti contenenti consigli per smettere, programmi di terapia di gruppo in più sessioni o sessioni di counselling individuale in presenza o per telefono. Fornire solo materiale standard di auto-aiuto sembra essere poco efficace, ma ci sono prove di efficacia rispetto alla fornitura di materiale di auto-aiuto personalizzato o all'offerta di counselling [6, 7]. Il counselling fornisce supporto per indurre la motivazione a smettere, il problem solving e migliorare le abilità di coping [8, 9, 10]. Gli interventi di counselling possono essere erogati faccia a faccia, per telefono, tramite programmi informatici interattivi, o usando attrezzature audiovisive. Il counselling può avere durata variabile, da breve (meno di cinque minuti) a sedute che possono durare fino a un'ora ed essere ripetuti in più sessioni.</p> <p>La terapia sostitutiva della nicotina (NRT), la vareniclina, il bupropione, la citistina e la nortriptilina aumentano il successo a lungo termine dei tentativi di smettere [11]. Molte linee guida di pratica clinica raccomandano</p>	
---	---	--

che gli operatori sanitari offrano alle persone che sono disposte a fare un tentativo di smettere entrambe le classi di intervento sulla base del fatto che possono avere un effetto additivo o addirittura moltiplicativo. Questo approccio presuppone che i due tipi di trattamento abbiano modalità d'azione complementari e che possano migliorare in modo indipendente le possibilità di mantenere l'astinenza a lungo termine. I risultati di alcune revisioni [12, 13] supportano l'uso della terapia combinata farmacologica e comportamentale, ma non forniscono una stima diretta della dimensione del beneficio che ci si può aspettare dalla combinazione dei due tipi di trattamento.

Bibliografia

1. Pacifici R. L'Osservatorio Fumo Alcol e Droga presenta il Rapporto Nazionale sul Fumo 2019. Disponibile da: <https://www.iss.it/documents/20126/0/PACIFICI-31-maggio-2019.pdf/c5c9a560-86dd-3240-65e4-3eded6aa2b17?t=1576334471234> Ultimo accesso 08/06/2021.
2. GBD 2017 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1923-94. [DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6]
3. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005;192(6):1856-63.
4. Sorveglianza PASSI. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/SmettereFumo>. Ultimo accesso 08/06/2021
5. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. [DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7]
6. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
7. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6.
8. Ortendahl M, Nasman P. Use of coping techniques as a predictor of lapse when quitting smoking among pregnant and non-pregnant women. *American Journal on Addictions* 2007;16(3):238-43.

	<p>9. Ortendahl M. Coping mechanisms actually and hypothetically used by pregnant and non-pregnant women in quitting smoking. <i>Journal of Addictive Diseases</i> 2008;27(4):61-8.</p> <p>10. Ortendahl M, Uttermalm A, Simonsson B, Nasman P, Wallsten T. Estimated time for occurrence of smoking-related consequences among pregnant and non-pregnant women. <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> 2009;6(5):1665-75.</p> <p>11. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 5.</p> <p>12. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. <i>Clinical Practice Guideline</i>. AHRQ publication No. 00-0032. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services. Public Health Services, May 2008.</p> <p>13. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 10.</p>	
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA		
	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo (si veda Allegato 1).</p> <p>Alla fine del processo di selezione e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori sono state identificate 18 RS di cui 11 sono state escluse perché non pertinenti.</p> <p>Sette RS sono state incluse [1-7] ed utilizzate come fonti di studi data l'eterogeneità degli interventi psicologici/comportamentali e da queste sono stati selezionati solo gli studi randomizzati controllati (RCT) che riportavano come intervento la combinazione di "counselling" e farmacoterapia come previsto dai criteri di inclusione del quesito.</p> <p>Gli interventi erano riferiti alla popolazione generale, a pazienti ospedalizzati, a pazienti con comorbidità e problemi di salute mentale. I farmaci utilizzati in combinazione con il "counselling" erano: NRT, bupropione, nortriptilina e vareniclina.</p> <p>Gli studi selezionati dalle RS includevano i seguenti confronti: <i>Associazione "counselling" più trattamento farmacologico vs solo "counselling"</i></p>	

Per questo confronto sono state utilizzate come fonte di dati 5 RS [1, 3, 4, 6, 7]
Esiti: Astinenza da fumo; Qualsiasi evento avverso; Eventi avversi; Dropout in 22 trial randomizzati controllati
In Allegato 5 sono riportati i forest plot dei risultati delle meta-analisi.

Bibliografia

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).

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 	<p>CONFRONTO “COUNSELLING” PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO “COUNSELLING”</p> <p>Sintesi dei risultati</p> <hr/> <p>Counselling+trattamento farmacologico rispetto a counselling Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016</p> <hr/> <p>Popolazione: generale e in sottogruppi di popolazione Intervento: Counselling + trattamento farmacologico Confronto: Counselling</p> <table border="1" data-bbox="387 708 1794 1382"> <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">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con solo counselling</th> <th>Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Astinenza al più lungo followup (>6m) - Overall valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</td> <td>129 per 1.000</td> <td>191 per 1.000 (167 a 219)</td> <td>RR 1.48 (1.29 a 1.70)</td> <td>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}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td>Astinenza al più lungo followup (>6m) - NRT valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</td> <td>127 per 1.000</td> <td>175 per 1.000 (159 a 194)</td> <td>RR 1.38 (1.25 a 1.53)</td> <td>8737 (15 RCT)^{1,2,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td>Astinenza al più lungo follow up (>6m) - Bupropione valutato con: astinenza continuativa/puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</td> <td>113 per 1.000</td> <td>213 per 1.000 (133 a 341)</td> <td>RR 1.88 (1.17 a 3.01)</td> <td>378 (4 RCT)^{3,5,8,9}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	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	129 per 1.000	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	127 per 1.000	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	113 per 1.000	213 per 1.000 (133 a 341)	RR 1.88 (1.17 a 3.01)	378 (4 RCT) ^{3,5,8,9}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Certezza delle prove (GRADE)																				
	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	129 per 1.000	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	127 per 1.000	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	113 per 1.000	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: 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 (1.40 a 2.48)</p>	<p>612 (2 RCT)^{4,7}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>
<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>122 per 1.000</p>	<p>177 per 1.000 (145 a 216)</p>	<p>RR 1.45 (1.19 a 1.77)</p>	<p>7336 (8 RCT)^{1,8,10,12,14,15,16,22}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</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>160 per 1.000</p>	<p>309 per 1.000 (231 a 412)</p>	<p>RR 1.93 (1.44 a 2.57)</p>	<p>917 (6 RCT)^{3,4,5,7,11,18}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,d}</p>
<p>Astinenza al più lungo follow up - Pazienti ospedalizzati valutato con: 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 (0.97 a 3.38)</p>	<p>895 (5 RCT)^{6,13,17,20,21}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{a,e,f}</p>
<p>Astinenza al più lungo follow up - Pazienti con comorbidità valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita</p>	<p>131 per 1.000</p>	<p>113 per 1.000 (76 a 168)</p>	<p>RR 0.86 (0.58 a 1.28)</p>	<p>715 (2 RCT)^{2,19}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{a,g,h}</p>
<p>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</p>					

h. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili

Altri dati.

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.

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.

Le percentuali di astinenza a 12 mesi erano:

- 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.

Esiti e sottogruppi con studi singoli

I seguenti esiti per i relativi sottogruppi di popolazione e trattamento farmacologico sono stati reperiti in singoli studi.

- 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)
- Esito: astinenza al più lungo follow-up trattamento in politerapia: 1 studio [6], 209 partecipanti RR: 3.67 (IC85% 1.86 - 7.23)

Bibliografia

- 1.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, VT, Wong, AJ, Hedley, T-H, Lam. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*; 2011.
- 2.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, SS, Lo, AW, Yip, W-M, Kok, al, et. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *American Journal of Preventive Medicine*; 2010.

3.Evins, A. E.,Mays,V. K.,Rigotti,N. A.,Tisdale,T.,Cather,C.,& Goff,D.. A pilot trial of Bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia.. Nicotine & Tobacco Research.; 2001.

4.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.. JAM.; 2014.

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.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.. Annals of internal medicine.; 2013.

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,Al, 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.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. 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

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>Sintesi dei risultati</p> <hr/> <p>Counselling+trattamento farmacologico rispetto a counselling Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016</p> <hr/> <p>Popolazione: generale e in sottogruppi di popolazione Intervento: Counselling + trattamento farmacologico Confronto: Counselling</p> <table border="1" data-bbox="387 708 1794 1332"> <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">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Rischio con solo counselling</th> <th>Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dropout</td> <td>320 per 1.000</td> <td>275 per 1.000 (240 a 314)</td> <td>RR 0.86 (0.75 a 0.98)</td> <td>7417 (12 RCT)^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,d}</td> </tr> <tr> <td>Dropout - Brupropione</td> <td>281 per 1.000</td> <td>225 per 1.000 (157 a 323)</td> <td>RR 0.80 (0.56 a 1.15)</td> <td>360 (3 RCT)^{4,6,7}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</td> </tr> <tr> <td>Dropout - Vareniclina</td> <td>247 per 1.000</td> <td>153 per 1.000 (99 a 237)</td> <td>RR 0.62 (0.40 a 0.96)</td> <td>612 (2 RCT)^{3,5}</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td>Dropout - NRT</td> <td>331 per 1.000</td> <td>305 per 1.000 (255 a 365)</td> <td>RR 0.92 (0.77 a 1.10)</td> <td>6374 (7 RCT)^{1,2,8,9,10,11,13}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,c,e}</td> </tr> <tr> <td>Dropout - Popolazione generale</td> <td>342 per 1.000</td> <td>287 per 1.000 (266 a 311)</td> <td>RR 0.84 (0.78 a 0.91)</td> <td>5587 (4 RCT)^{2,6,8,13}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</td> </tr> <tr> <td>Dropout - Pazienti con patologia psichiatrica</td> <td>255 per 1.000</td> <td>166 per 1.000 (123 a 225)</td> <td>RR 0.65 (0.48 a 0.88)</td> <td>703 (4 RCT)^{3,4,5,9}</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,f}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Rischio con solo counselling	Rischio con associazione intervento di counselling 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) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13}	⊕○○○ 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) ^{1,2,8,9,10,11,13}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,e}	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) ^{2,6,8,13}	⊕⊕○○ 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}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Certezza delle prove (GRADE)																																						
	Rischio con solo counselling	Rischio con associazione intervento di counselling 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) ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13}	⊕○○○ 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) ^{1,2,8,9,10,11,13}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,e}																																									
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) ^{2,6,8,13}	⊕⊕○○ 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}																																									

Numero di persone con eventi avversi	588 per 1.000	629 per 1.000 (564 a 705)	RR 1.07 (0.96 a 1.20)	702 (3 RCT) ^{4,5,12}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}
Numero persone con eventi avversi - Pazienti con patologie psichiatriche	613 per 1.000	662 per 1.000 (588 a 741)	RR 1.08 (0.96 a 1.21)	578 (2 RCT) ^{4,5}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,c}

Spiegazioni

- 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.

Altri dati.

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.

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.

Il numero di drop-out (partecipanti che abbandonano il trattamento) era:

- 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.

Esiti e sottogruppi con studi singoli

I seguenti esiti per i relativi sottogruppi di popolazione e trattamento farmacologico sono stati reperiti in singoli studi.

- Esito dropout per pazienti con comorbidità trattamento con NRT: 1 studio [4], 675 partecipanti RR: 2.21 (IC95% da 1.14 a 4.32)
- Esito dropout per popolazione mista trattamento con Bupropione e Nortriptilina: 1 studio [7], 108 partecipanti RR: 0.64 (IC95% 0.26 – 1.59)
- Esito dropout per popolazione ospedalizzata trattamento con NRT: 1 studio [10], 182 partecipanti RR: 0.64 (IC95% 0.26 – 1.59)
- 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)
- 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)
- Esito: numero di persone con eventi avversi trattamento con Bupropione: 1 studio, 53 partecipanti RR: 0.56 (IC95% da 0.05 a 5.81)
- Esito: numero di persone con eventi avversi trattamento con Vareniclina: 1 studio, 525 partecipanti RR: 1.08 (IC95% da 0.96 a 1.21)

Bibliografia

- 1.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, VT, Wong, AJ, Hedley, T-H, Lam. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*; 2011.
- 2.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, SS, Lo, AW, Yip, W-M, Kok, al, et. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *American Journal of Preventive Medicine*; 2010.
- 3.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.. *JAM*.; 2014.
- 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.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.. *Annals of internal medicine*.; 2013.
- 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, AlAli, 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.

	<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.. Neuropsychopharmacology.; 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. Thorax; 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. Preventive Medicine; 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. Tobacco Control 2007;16(Suppl 1):i53-9.. Tobacco Control ; 2007</p>	
--	--	--

Certeza delle prove		
Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Associazione “counselling” più trattamento farmacologico vs solo “counselling”</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 certezza delle prove bassa. Per quanto attiene i <i>pazienti ospedalizzati</i> e con <i>comorbidità</i> la certezza 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 certezza delle prove è complessivamente bassa dovuta alla mancanza di</p>	<p>Il panel fornisce il giudizio "moderato" tuttavia occorre considerare che il differente peso di diverse tipologie di counselling (es. costrutti psicologici e intensità/durata/frequenza) andrebbe meglio indagato in ulteriori studi.</p>

	<p>generalizzabilità a causa dell'eterogeneità degli interventi e per imprecisione visto l'ampio intervallo di confidenza.</p> <p>Per l'esito drop out la certezza 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di persone con eventi avversi gravi • Numero di persone che ricadono all'abitudine al fumo 	
--	---	--

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
○ incertezza importante ○ variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità	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.		

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità 			
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 	Associazione “counselling”+farmacoterapia rispetto a solo “counselling”: overall e popolazione generale, popolazione con problemi psichiatrici, con comorbidità, pazienti ospedalizzati.		

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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"> ○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ 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	
<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>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Allegato 1). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Allegato 2 sono riportati i dettagli della strategia. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati 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 2 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. Risultati. 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</p>		

	<p>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 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. Risultati. 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)</p>		
--	--	--	--

	<p>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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. 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. 3. 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 no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>Accettabilità misurata come drop out</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> <table border="1" data-bbox="412 587 1263 1332"> <thead> <tr> <th data-bbox="412 587 611 852">Esiti</th> <th data-bbox="618 587 723 852">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="730 587 864 852">Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico</th> <th data-bbox="871 587 943 852">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="949 587 1128 852">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1135 587 1263 852">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="412 857 611 971">Dropout</td> <td data-bbox="618 857 723 971">320 per 1.000</td> <td data-bbox="730 857 864 971">275 per 1.000 (240 a 314)</td> <td data-bbox="871 857 943 971">RR 0.86 (0.75 a 0.98)</td> <td data-bbox="949 857 1128 971">7417 (12 RCT)^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}</td> <td data-bbox="1135 857 1263 971">⊕○○○ Molto bassa^{a,b,d}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 976 611 1091">Dropout - Brupropione</td> <td data-bbox="618 976 723 1091">281 per 1.000</td> <td data-bbox="730 976 864 1091">225 per 1.000 (157 a 323)</td> <td data-bbox="871 976 943 1091">RR 0.80 (0.56 a 1.15)</td> <td data-bbox="949 976 1128 1091">360 (3 RCT)^{4,6,7}</td> <td data-bbox="1135 976 1263 1091">⊕⊕○○ Bassa^{a,c}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 1096 611 1211">Dropout - Vareniclina</td> <td data-bbox="618 1096 723 1211">247 per 1.000</td> <td data-bbox="730 1096 864 1211">153 per 1.000 (99 a 237)</td> <td data-bbox="871 1096 943 1211">RR 0.62 (0.40 a 0.96)</td> <td data-bbox="949 1096 1128 1211">612 (2 RCT)^{3,5}</td> <td data-bbox="1135 1096 1263 1211">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="412 1216 611 1331">Dropout - NRT</td> <td data-bbox="618 1216 723 1331">331 per 1.000</td> <td data-bbox="730 1216 864 1331">305 per 1.000 (255 a 365)</td> <td data-bbox="871 1216 943 1331">RR 0.92 (0.77 a 1.10)</td> <td data-bbox="949 1216 1128 1331">6374 (7 RCT)^{1,2,8,9,10,11,12}</td> <td data-bbox="1135 1216 1263 1331">⊕○○○ Molto bassa^{a,c,e}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	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,e}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Rischio con associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico	Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)																												
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,e}																												

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}

Spiegazioni

- 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.

Bibliografia

- 1.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, VT, Wong, AJ, Hedley, T-H, Lam. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*; 2011.
- 2.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, SS, Lo, AW, Yip, W-M, Kok, al, et. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *American Journal of Preventive Medicine*; 2010.
- 3.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.. *JAM*.; 2014.
- 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.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.. *Annals of internal medicine*.; 2013.
- 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.

Accettabilità misurata come aderenza al trattamento

E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Allegato 1). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Allegato 2 sono riportati i dettagli della strategia. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati 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.

In particolare per la dimensione dell'equità sono stati reperiti il seguente studio.

Una RS Cochrane (**Hollands 2019**) valuta l'efficacia degli interventi che mirano ad aumentare l'aderenza ai farmaci per smettere di

	<p>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 certezza 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), certezza delle prove moderata. Tuttavia, ci sono solo prove di bassa certezza 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>1. 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>		
--	---	--	--

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>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Allegato 1). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Allegato 2 sono riportati i dettagli della strategia. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati 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> <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. 		

	<ul style="list-style-type: none">• 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).• 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>Bibliografia.</p> <ol style="list-style-type: none">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.		
--	---	--	--

RIASSUNTO 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 e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so	

		GIUDIZI						
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 individuale o di gruppo rispetto al solo intervento counselling. [Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità/certezza moderata delle prove]

Giustificazione

Il panel fornisce questo tipo di raccomandazione anche come indicazione alla rimborsabilità dei farmaci per il trattamento della cessazione al fine di abbattere eventuali barriere e disuguaglianze

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoring and evaluation

La forza della raccomandazione è da considerare anche come indicazione alla rimborsabilità dei farmaci per il trattamento della cessazione al fine di abbattere eventuali barriere e disuguaglianze

Priorità per la ricerca

LINEA GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA TABACCO E DA NICOTINA -Evidence to Decision Framework

QUESITO CLINICO

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?

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:	-vs 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 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	<p>Nel 2019, secondo i dati ISS-DOXA [1], i fumatori in Italia sono 11,6 milioni, con una prevalenza del 22,0%, in trend stabile rispetto al passato; si registrano differenze di genere, per cui tra gli uomini i fumatori sono il 28,0 e il 16,5% tra le donne, mentre per quello che riguarda le fasce di età, la prevalenza maggiore è quella compresa tra i 25 e i 44 anni (27,7%). In particolare, la prevalenza maggiore tra gli uomini riguarda la fascia 25-44anni (36,3%), mentre per le donne la fascia di età con maggiore prevalenza è quella tra i 45-64 anni, con una percentuale pari al 22,9%. L'età media dei fumatori in Italia è pari a 45,3 anni.</p> <p>Il fumo attivo rimane la principale causa di morbosità e mortalità prevenibile nel nostro Paese, come in tutto il mondo occidentale [2]. Il fumo di tabacco, in particolare, è una causa nota o probabile di almeno 25 malattie, tra le quali broncopneumopatie croniche ostruttive e altre patologie polmonari croniche, neoplasie del polmone e altre forme di neoplasie, cardiopatie, vasculopatie. L'esposizione al fumo passivo è causa di aumento del rischio per malattie respiratorie (particolarmente tra i bambini) e il fumo delle madri durante la gravidanza è causa di varie patologie per la madre e di gravi conseguenze per il neonato quali una significativa riduzione del peso alla nascita e un eccesso di rischio di morti improvvise del neonato [3].</p>	

Dai dati della sorveglianza PASSI [4], nel periodo 2015-2018, la percentuale di fumatori che tenta di smettere risulta maggiore tra donne (37,1% rispetto agli uomini 34,1%), diminuisce all'aumentare dell'età e aumenta con l'aumentare del livello di istruzione, per quanto non sembrano esserci differenze significative in base alla condizione socio-economica. Negli ultimi anni si assiste ad una riduzione della percentuale di quanti provano a smettere: nel triennio 2011-2014 erano il 38,4%, nel 2012-2015, il 37,2%, e nel 2016-2019, il 36,1%, infatti la dipendenza dal tabacco fisica, causata dalla nicotina, ma anche quella psicologica, rendono estremamente difficile smettere di fumare. Sebbene la componente psicologica e motivazionale sia determinante nella cessazione del fumo, sono però disponibili dei farmaci, sia agonisti che antagonisti che hanno mostrato efficacia.

La componente psicologica riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la dipendenza da fumo di tabacco e nicotina. Per questo, il supporto comportamentale e motivazionale sono interventi determinanti per favorire la cessazione, così come la terapia farmacologica che mette a disposizione diversi principi attivi (sostituti nicotinici, Nicotine Replacement Therapies (NRT), bupropione, nortriptilina, vareniclina, citistina) che hanno mostrato efficacia nel sostenere la cessazione

Gli interventi di supporto comportamentale sono varie ed includono materiali scritti contenenti consigli per smettere, programmi di terapia di gruppo in più sessioni o sessioni di counselling individuale in presenza o per telefono. Fornire solo materiale standard di auto-aiuto sembra essere poco efficace, ma ci sono prove di efficacia rispetto alla fornitura di materiale di auto-aiuto personalizzato o all'offerta di counselling [6, 7]. Il counselling fornisce supporto per indurre la motivazione a smettere, il problem solving e migliorare le abilità di coping [8, 9, 10]. Gli interventi di counselling possono essere erogati faccia a faccia, per telefono, tramite programmi informatici interattivi, o usando attrezzature audiovisive. Il counselling può avere durata variabile, da breve (meno di cinque minuti) a sedute che possono durare fino a un'ora ed essere ripetuti in più sessioni.

La terapia sostitutiva della nicotina (NRT), la vareniclina, il bupropione, la citistina e la nortriptilina aumentano il successo a lungo termine dei tentativi di smettere [11]. Molte linee guida di pratica clinica raccomandano che gli operatori sanitari offrano alle persone che sono disposte a fare un tentativo di smettere entrambe le classi di intervento sulla base del fatto che possono avere un effetto additivo o addirittura moltiplicativo. Questo approccio presuppone che i due tipi di trattamento abbiano modalità d'azione complementari e che possano migliorare in modo indipendente le possibilità di mantenere l'astinenza a lungo termine.

I risultati di alcune revisioni [12, 13] supportano l'uso della terapia combinata farmacologica e comportamentale, ma non forniscono una stima diretta della dimensione del beneficio che ci si può aspettare dalla combinazione dei due tipi di trattamento.

Bibliografia

1. Pacifici R. L'Osservatorio Fumo Alcol e Droga presenta il Rapporto Nazionale sul Fumo 2019. Disponibile da: <https://www.iss.it/documents/20126/0/PACIFICI-31-maggio-2019.pdf/c5c9a560-86dd-3240-65e4-3eded6aa2b17?t=1576334471234> Ultimo accesso 08/06/20212.
2. GBD 2017 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1923-94. [DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6]
3. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005;192(6):1856-63.
4. Sorveglianza PASSI. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/SmettereFumo>. Ultimo accesso 08/06/2021
5. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. [DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7]
6. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
7. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6.
8. Ortendahl M, Nasman P. Use of coping techniques as a predictor of lapse when quitting smoking among pregnant and non-pregnant women. *American Journal on Addictions* 2007;16(3):238-43.
9. Ortendahl M. Coping mechanisms actually and hypothetically used by pregnant and non-pregnant women in quitting smoking. *Journal of Addictive Diseases* 2008;27(4):61-8.
10. Ortendahl M, Uttermalm A, Simonsson B, Nasman P, Wallsten T. Estimated time for occurrence of smoking-related consequences among pregnant and non-pregnant women. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2009;6(5):1665-75.
11. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5.

	<p>12. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. AHRQ publication No. 00-0032. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services. Public Health Services, May 2008.</p> <p>13. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10.</p>	
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA		
	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Appendice A). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Appendice B sono riportati i dettagli della strategia.</p> <p>Alla fine del processo di selezione e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori sono state identificate 18 RS di cui 12 sono state escluse perché non pertinenti.</p> <p>Sette RS sono state incluse [1-6] ed utilizzate come fonti di studi data l'eterogeneità degli interventi psicologici/comportamentali e da queste sono stati selezionati solo gli studi randomizzati controllati (RCT) che riportavano come intervento la combinazione di "counselling" e farmacoterapia come previsto dai criteri di inclusione del quesito.</p> <p>Gli interventi erano riferiti alla popolazione generale, a pazienti ospedalizzati, a pazienti con comorbidità e problemi di salute mentale. I farmaci utilizzati in combinazione con il "counselling" erano: NRT, bupropione, nortriptilina e vareniclina.</p> <p>Gli studi selezionati dalle RS includevano i seguenti confronti: <i>Associazione "counselling" più trattamento farmacologico vs solo trattamento farmacologico</i> Per questo confronto sono state utilizzate come fonte di dati 5 RS [1, 2, 5, 6, 7] Esiti: Astinenza da fumo; Qualsiasi evento avverso; Eventi avversi; Dropout in 8 trial randomizzati controllati In Appendice E sono riportati i forest plot dei risultati delle meta-analisi.</p> <p>Bibliografia</p>	

	<ol style="list-style-type: none"> 8. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2018(5). 9. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2019(6). 10. Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2019(8). 11. Lightfoot K, Panagiotaki G, Nobes G. Effectiveness of psychological interventions for smoking cessation in adults with mental health problems: A systematic review. <i>British journal of health psychology</i>. 2020;25(3):615-38. 12. Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, West R, Jarvis M, Chubb E, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2019(10). 13. 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. <i>PloS one</i>. 2017;12(12):e0188849. 14. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>. 2016(3). 	
--	---	--

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati 	<p>CONFRONTO “COUNSELLING” PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</p>	<ul style="list-style-type: none"> •

- Grandi
- Variano
- Non lo so

Sintesi dei risultati

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

Popolazione: overall e in sottogruppi di popolazione

Intervento: Counselling + trattamento farmacologico

Confronto: Trattamento farmacologico

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N _e dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	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>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>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>Spiegazioni</p>				
<p>a. Abbassato di un livello per eterogeneità dei trattamenti b. Abbassato di un livello perchè entrambi gli studi presentano un rischio di distorsione poco chiaro per entrambi i bias di selezione c. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili d. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili e scarsa numerosità campionaria.</p>				
<p>Esiti e sottogruppi con studi singoli</p>				
<p>I seguenti esiti per i relativi sottogruppi di popolazione e trattamento farmacologico sono stati reperiti in singoli studi.</p>				
<ul style="list-style-type: none"> • 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>Bibliografia</p>				
<p>1.P, Bernard, G, Ninot, F, Cyprien, P, Courtet, S, Guillaume, V, Georgescu, al., et. Exercise and Counselingfor Smoking Cessation in Smokers With Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Pilot Trial.. Journal of dual diagnosis; 2015. 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. 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. 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. 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. 6.ZR, Macleod, MA, Charles, VC, Amaldi, IM, Adams. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. Medical Journal of Australia; 2003. 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. 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>				

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	<p>CONFRONTO “COUNSELLING” PIÙ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO VS SOLO TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</p> <p>Sintesi dei risultati</p> <p>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</p> <p>Popolazione: overall e in sottogruppi di popolazione Intervento: Counselling + trattamento farmacologico Confronto: Trattamento farmacologico</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">Certeza delle prove (GRADE)</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> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	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}	•
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certeza delle prove (GRADE)																									
	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>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di un livello per eterogeneità dei trattamenti b. Abbassato di un livello perchè l'intervallo di confidenza comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili c. Abbassato di due livelli per ampio intervallo di confidenza che comprende sia benefici apprezzabili che danni apprezzabili e scarsa numerosità campionaria. d. Abbassato di due livelli per eterogeneità elevata. I2:70%</p> <p>Esiti e sottogruppi con studi singoli</p> <ul style="list-style-type: none"> Esito dropout per popolazione generale trattamento con bupropione: 1 studio [4], 229 partecipanti RR: 0.93 (IC95% da 0.61 a 1.42) <p>Bibliografia</p> <p>1.P, Bernard, G, Ninot, F, Cyprien, P, Courtet, S, Guillaume, V, Georgescu, al., et. Exercise and Counselingfor Smoking Cessation in Smokers With Depressive Symptoms: A Randomized Controlled Pilot Trial.. Journal of dual diagnosis; 2015. 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. 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. 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. 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. 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>				

Certezza delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Molto bassa● Bassa○ Moderata○ Alta○ Nessuno studio incluso	<p><i>Associazione “counselling” più trattamento farmacologico vs solo trattamento farmacologico</i></p> <p>Nel confronto “counselling”+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 i pazienti con <i>problemi psichiatrici</i> l’esito ha una certezza 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. Per l’esito drop out dovuto la certezza 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.</p> <ul style="list-style-type: none">● Numero di persone con eventi avversi● Numero di persone con eventi avversi gravi● Numero di persone che ricadono all’abitudine al fumo	

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ incertezza importante○ variabilità○ Probabilmente incertezza importante o variabilità● Probabilmente e non importante incertezza o variabilità○ Nessuna incertezza		

importante o variabilità		
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 trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	Associazione “counselling”+farmacoterapia rispetto a solo trattamento farmacologico: overall e popolazione generale, popolazione con problemi psichiatrici	

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"><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	Si veda report di valutazione economica	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probabilmente favorisce il trattamento ● Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 		
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 nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Appendice A). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Appendice B sono riportati i dettagli della strategia. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati 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 2 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. Risultati. 17 dei 29 studi hanno</p>	

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 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.

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. **Risultati.** 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%).

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>Bibliografia.</p> <p>1. 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>2. 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>3. 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</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>																						
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>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> <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">Certeza delle prove (GRADE)</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> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	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}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)				Certeza delle prove (GRADE)														
	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>Accettabilità misurata come aderenza al trattamento</p> <p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Appendice A). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Appendice B sono riportati i dettagli della strategia. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati 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 certezza 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), certezza delle prove moderata. Tuttavia, ci sono solo prove di bassa certezza 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>1. 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>					

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>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a ottobre 2020 al fine di individuare revisioni sistematiche che rispondessero ai quesiti clinici (vedi Appendice A). Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In Appendice B sono riportati i dettagli della strategia. Alla fine del processo di selezione sono stati individuati 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> <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 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). • 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 	

	<ul style="list-style-type: none">• Scarsa capacità di rimanere in trattamento legata ad una bassa autostima che si evidenzia con l'alto numero di abbandoni del trattamento. <p>Bibliografia.</p> <ol style="list-style-type: none">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.	
--	--	--

RIASSUNTO 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 e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so

		GIUDIZI						
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 condizionata 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 individuale o di gruppo rispetto al solo trattamento farmacologico. [Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento basata su una qualità bassa delle prove]

Giustificazione

Il giudizio sulla forza della raccomandazione è dovuto essenzialmente alla qualità delle prove bassa.

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoring and evaluation

Priorità per la ricerca

Il panel suggerisce che bisognerebbe investire maggiormente nella conduzione di studi di buona qualità relativi al confronto in oggetto.

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca

QUESITO CLINICO n.6: 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?

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) di alta qualità metodologica valutata con la checklist AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità.

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.

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 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 biomedical 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.

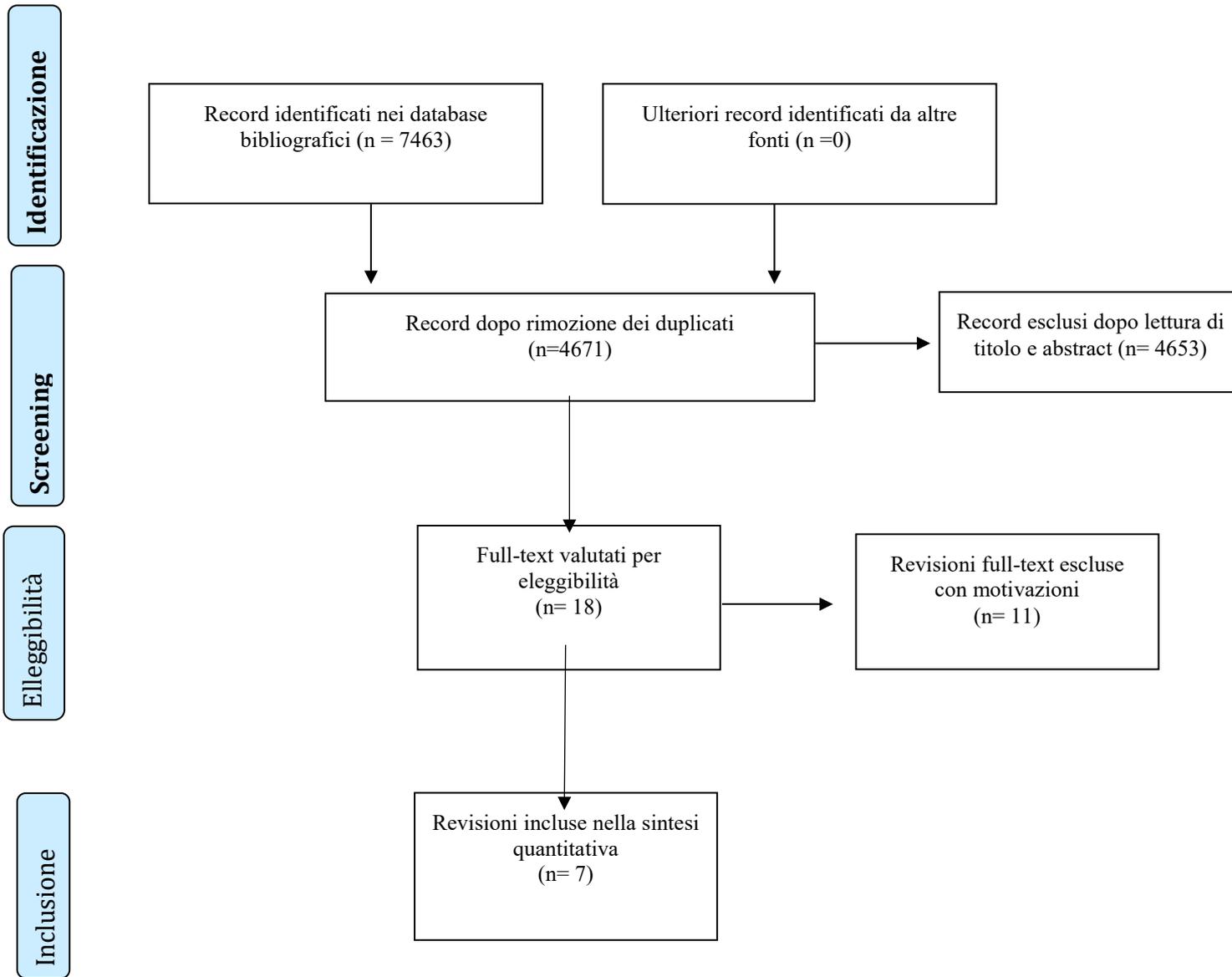
22	"Tobacco Use Disorder"/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
23	exp Smoking/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
24	smoking cessation/
25	nicotine replacement therapy.mp. or "Tobacco Use Cessation Devices"/
26	nicotine patch/
27	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28	15 and 27

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

APPENDICE B.

Fig. 1 Processo di selezione degli studi



APPENDICE C.

Revisioni Sistematiche escluse e motivo di esclusione

Studi esclusi

Apollonio et al., 2016	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione
Bhatia et al., 2015	Revisione non sistematica (narrativa)
Carson et al., 2019	Tipo di obiettivo non compreso nei criteri di inclusione
Chebab et al., 2017	Overview narrativa, nessun dato estraibile
Fanshawe et al., 2017	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Jeyashree et al., 2016	Nessun studio incluso
MacCarter et al., 2016	Non include studi con tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Patnode et al., 2015	overview che include la precedente versione (del 2013) della RS Stead 2016
Pearsall et al., 2019	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione
Thurgood et al., 2016	Tipo di popolazione non compreso nei criteri di inclusione e data di ricerca precedente le revisioni incluse
Zeng et al., 2019	Tipo di intervento e confronto non compresi nei criteri di inclusione

Bibliografia delle RS escluse

1. 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).
2. 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.
3. 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).
4. 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.
5. 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).
6. 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).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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).

Sintesi delle caratteristiche delle revisioni incluse

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	Centri 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 Data della ricerca: giugno 2018	Fumatori di tabacco adulti	Astinenza/Cessazione continua a diversi follow up da 6 mesi in su.	Qualsiasi	83 RCT (29.536) (dal 1991 – 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	Persone che avevano smesso di fumare da	Astinenza (anche il numero di partecipanti	Qualsiasi	77 RCT (67.285),

	(CENTRAL), MEDLINE; Embase; PsycINFO Data della ricerca: febbraio 2018	sole; che erano in astinenza forzata, che avessero o meno l'intenzione di smettere e fumatori che partecipavan o a programmi di trattamento per la cessazione	che non fumano al momento della valutazione, ma non necessariamen te in modo continuo dal trattamento) al follow-up di almeno sei mesi		
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 biochimicame nte validati, se disponibili	Qualsiasi	53 RCT (25.000) (dal 1988 al 2015)

Bibliografia delle RS incluse come fonti di studi

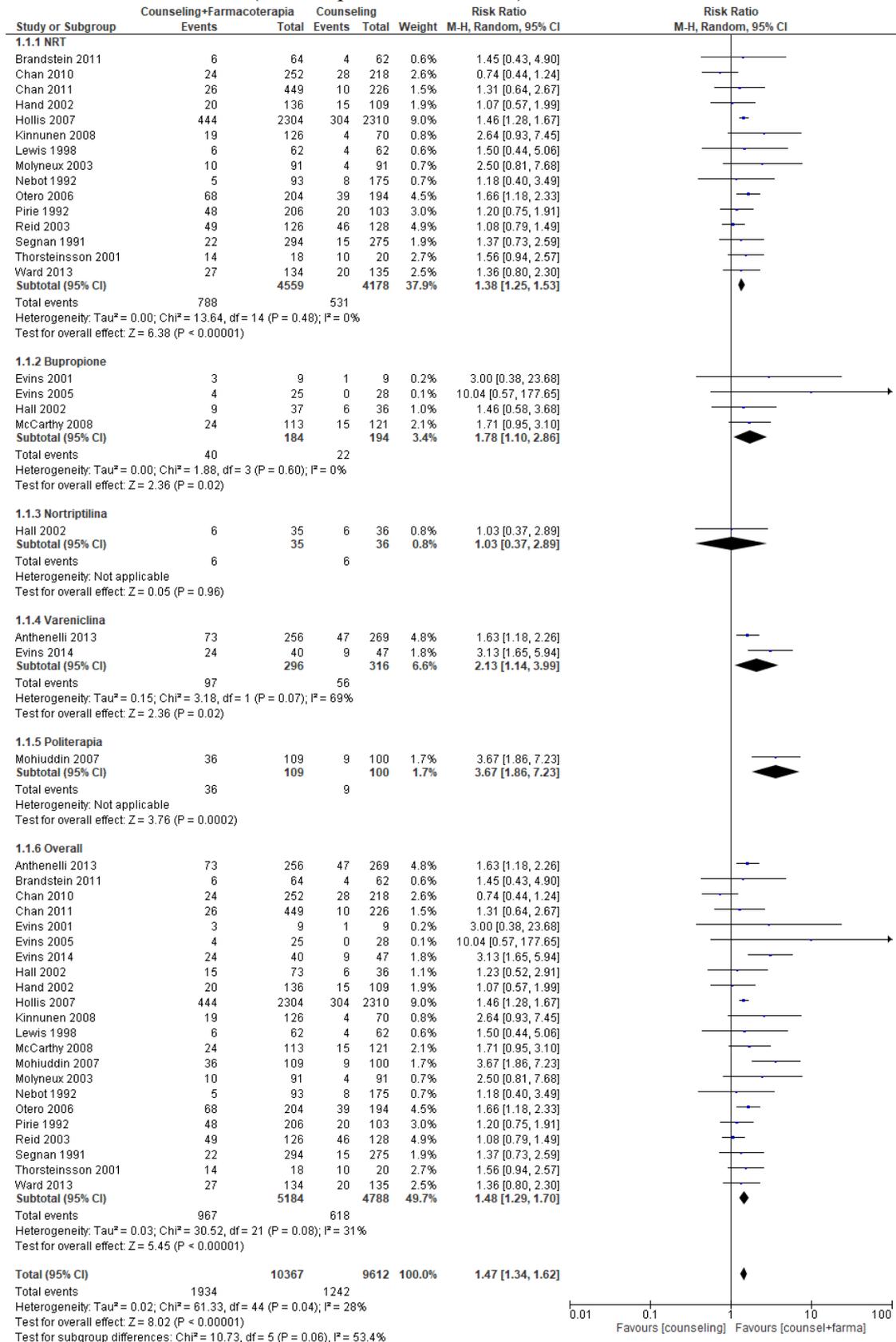
15. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(5).
16. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(6).
17. 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).
18. 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.

19. 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).
20. 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.
21. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(3).

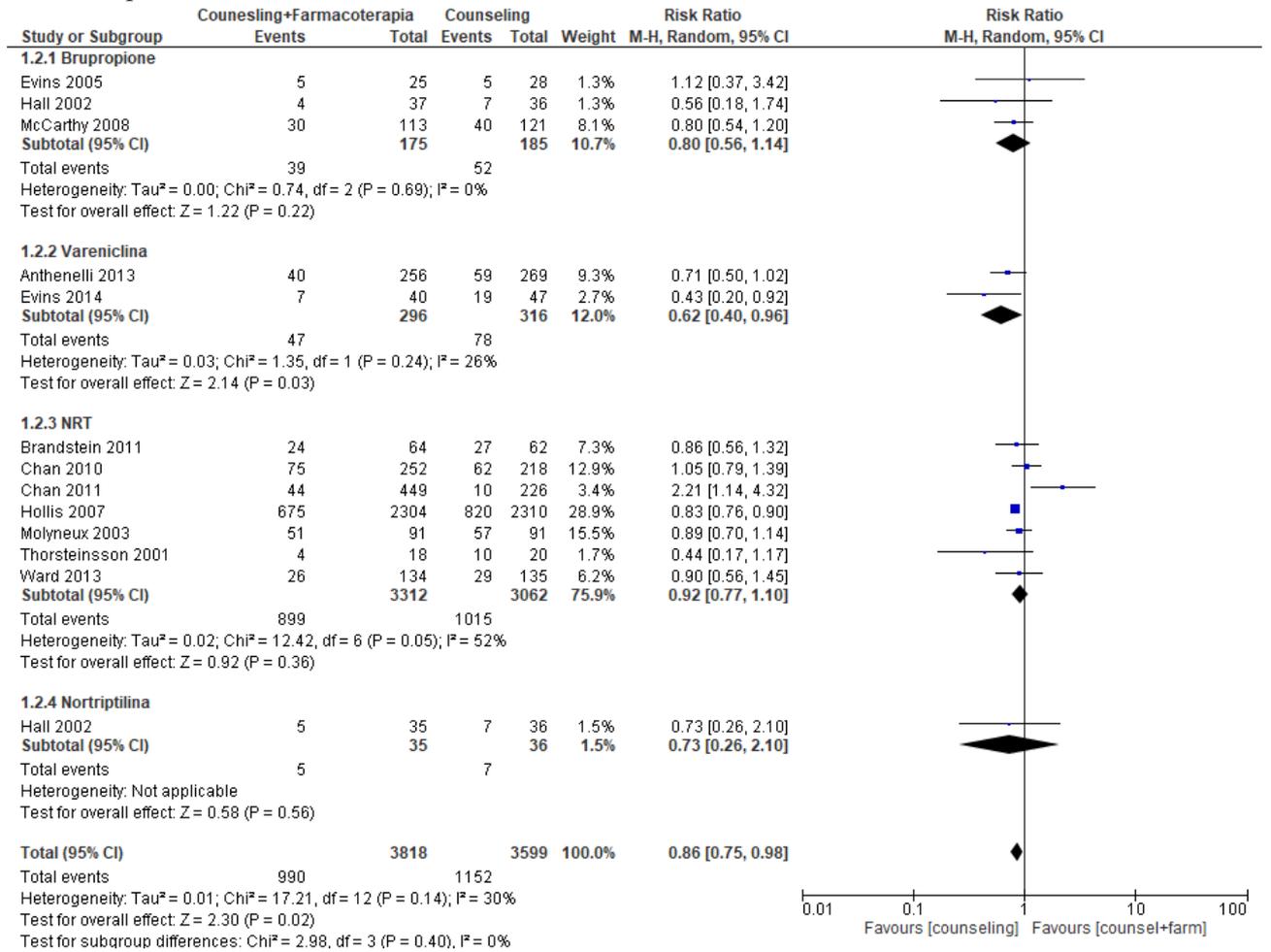
APPENDICE D. Forest plot

1. Confronto counseling+farmacoterapia vs counseling. Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016

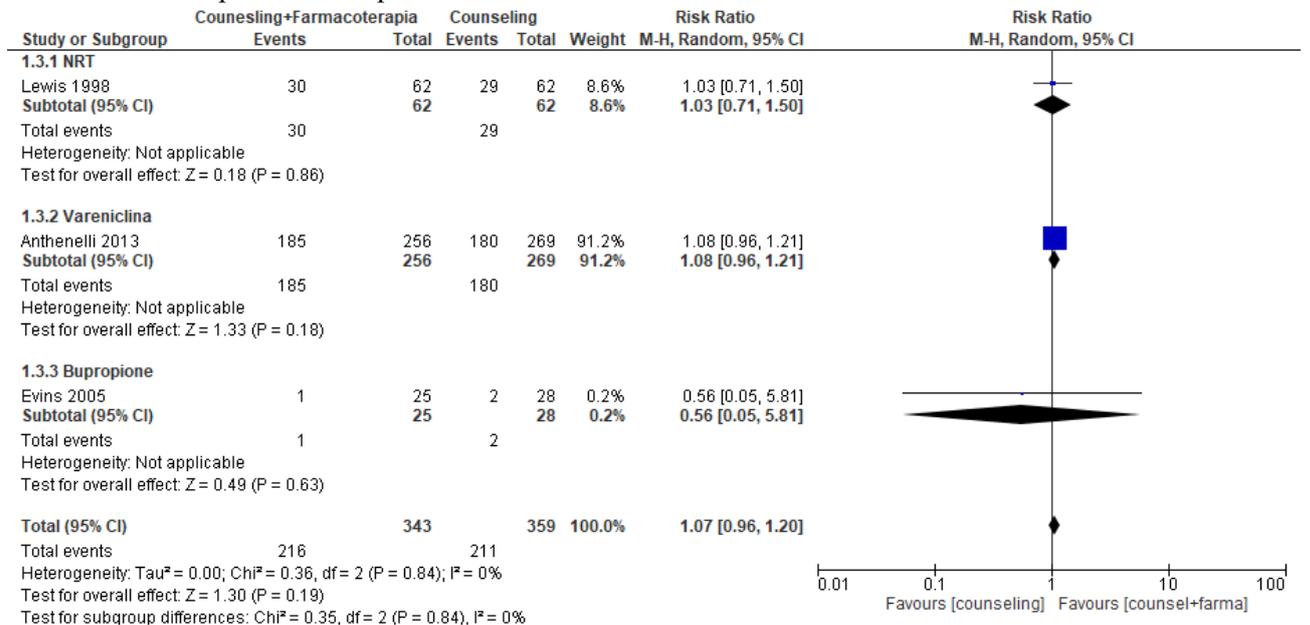
Esito: Astinenza da fumo (follow up di almeno 6 mesi)



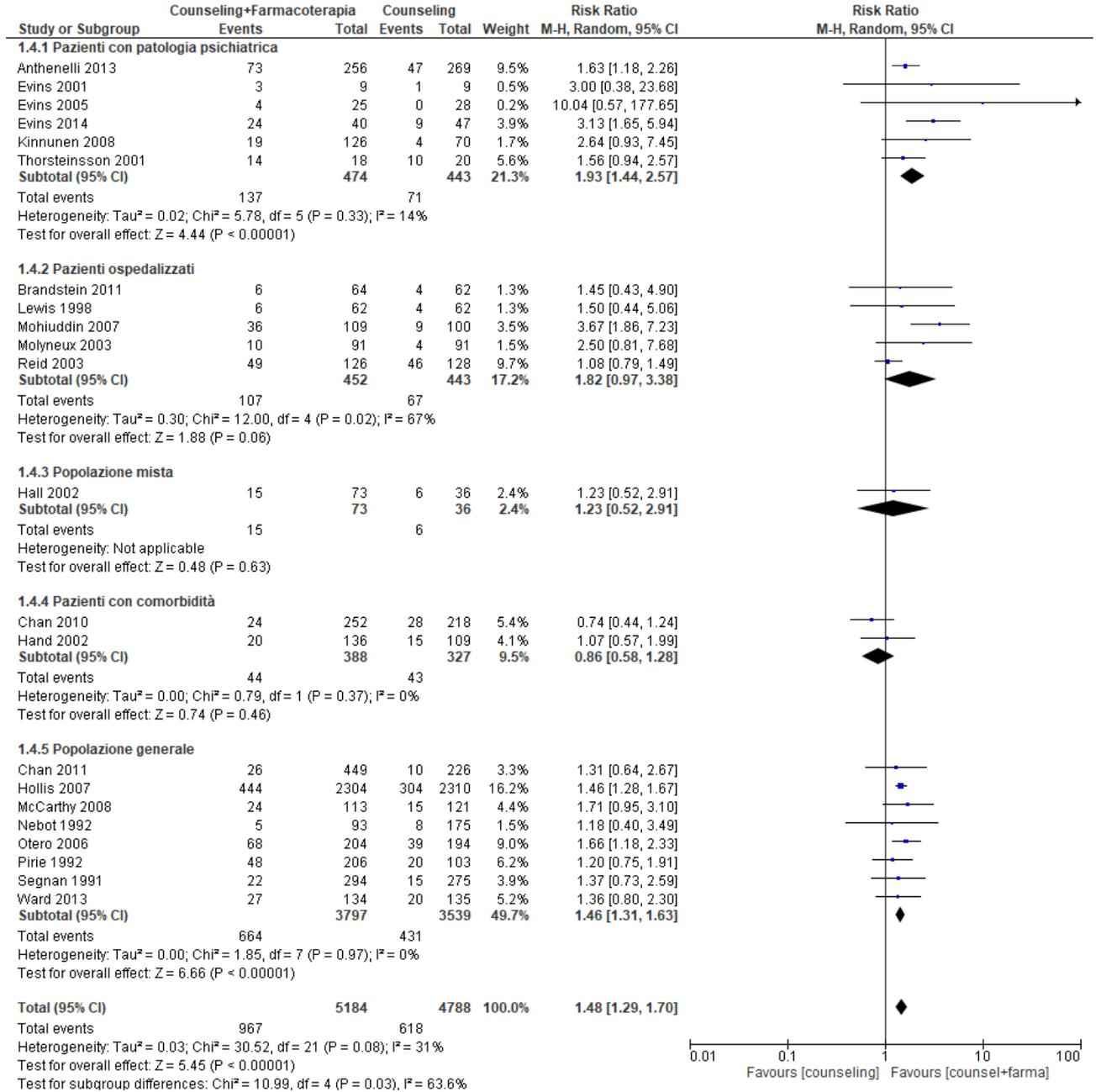
Esito: Dropout



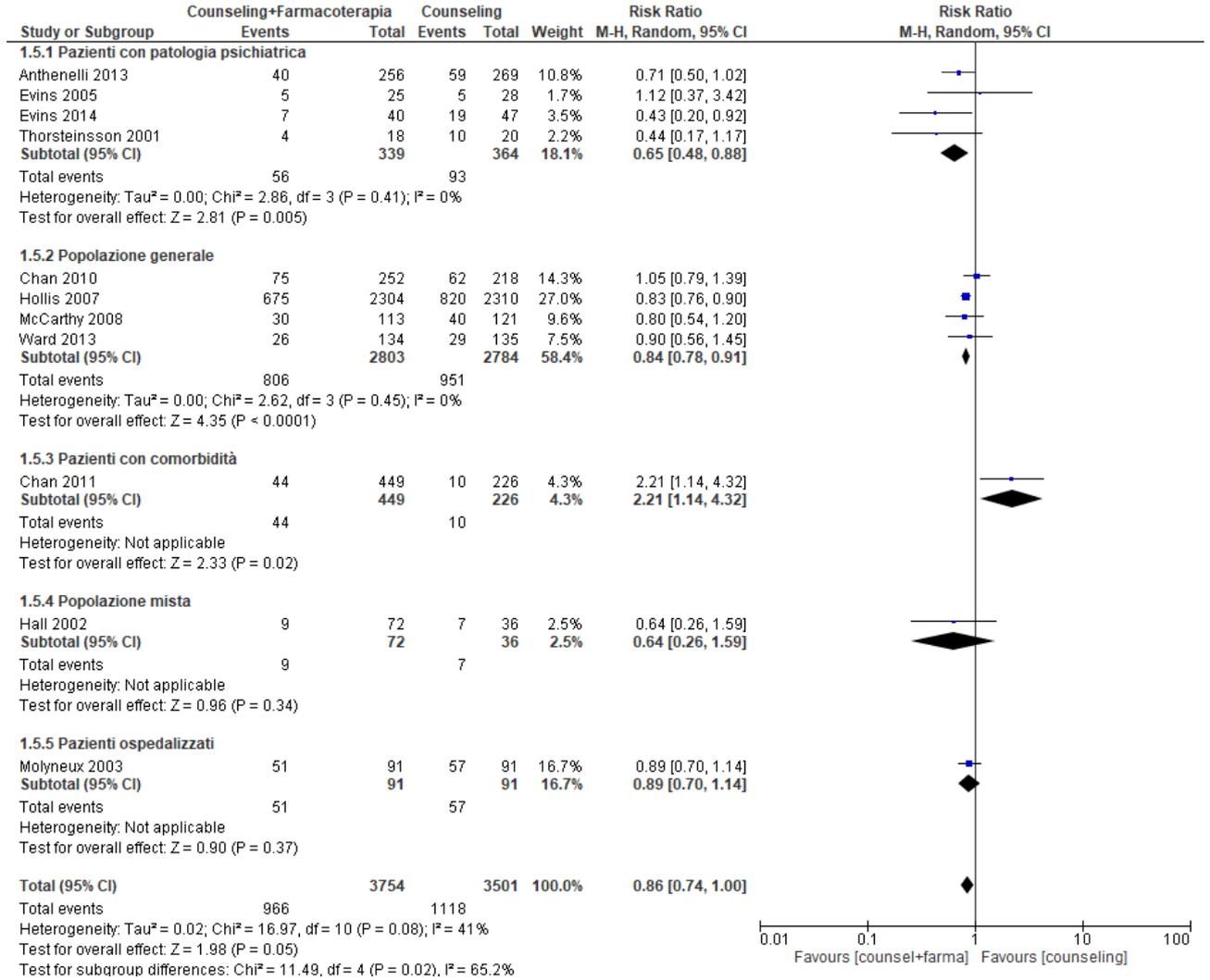
Esito: Numero di pazienti con qualsiasi eventi avverso



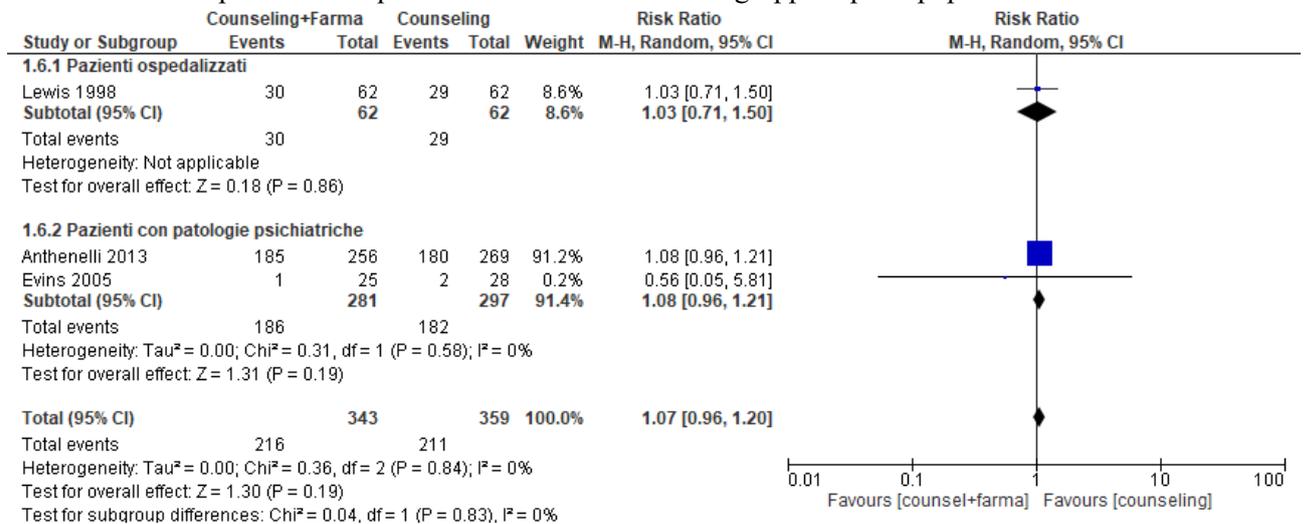
Esito: Astinenza da fumo (follow up di almeno 6 mesi). Sottogruppo: tipo di popolazione



Esito: Dropout. Sottogruppo: tipo di popolazione.



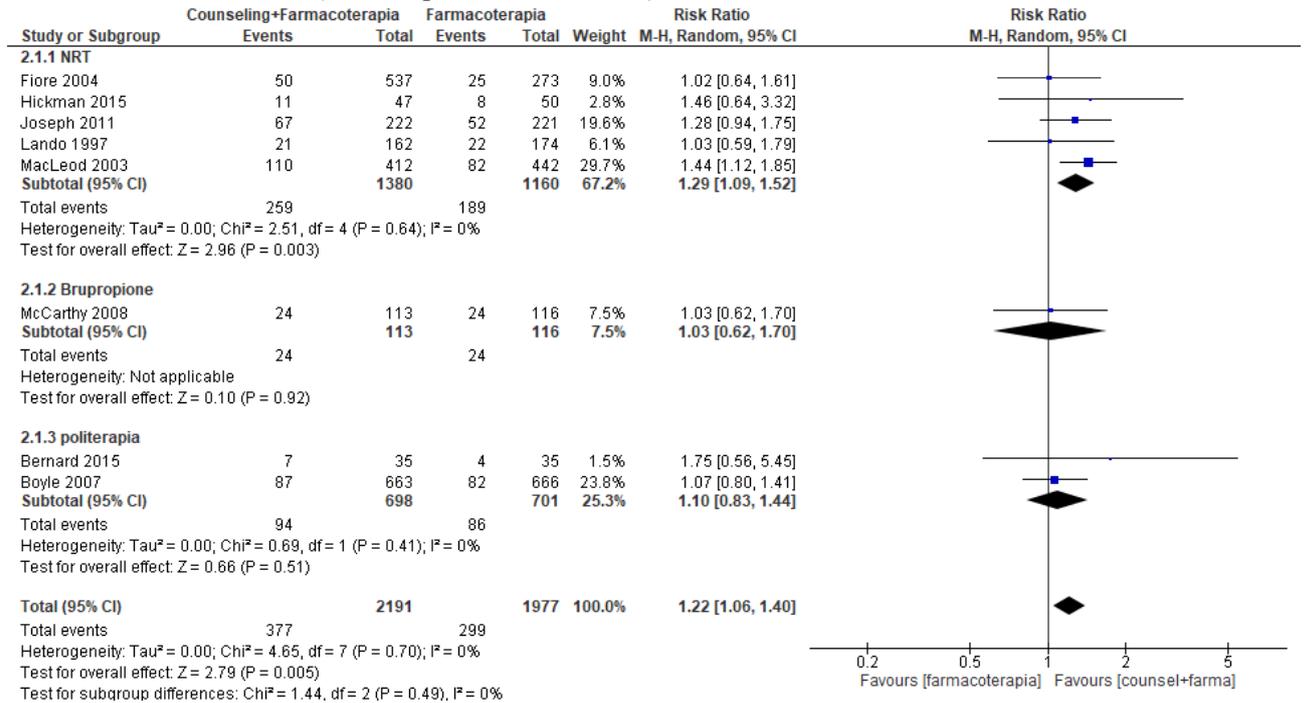
Esito: Numero di pazienti con qualsiasi evento avverso. Sottogruppo: tipo di popolazione.



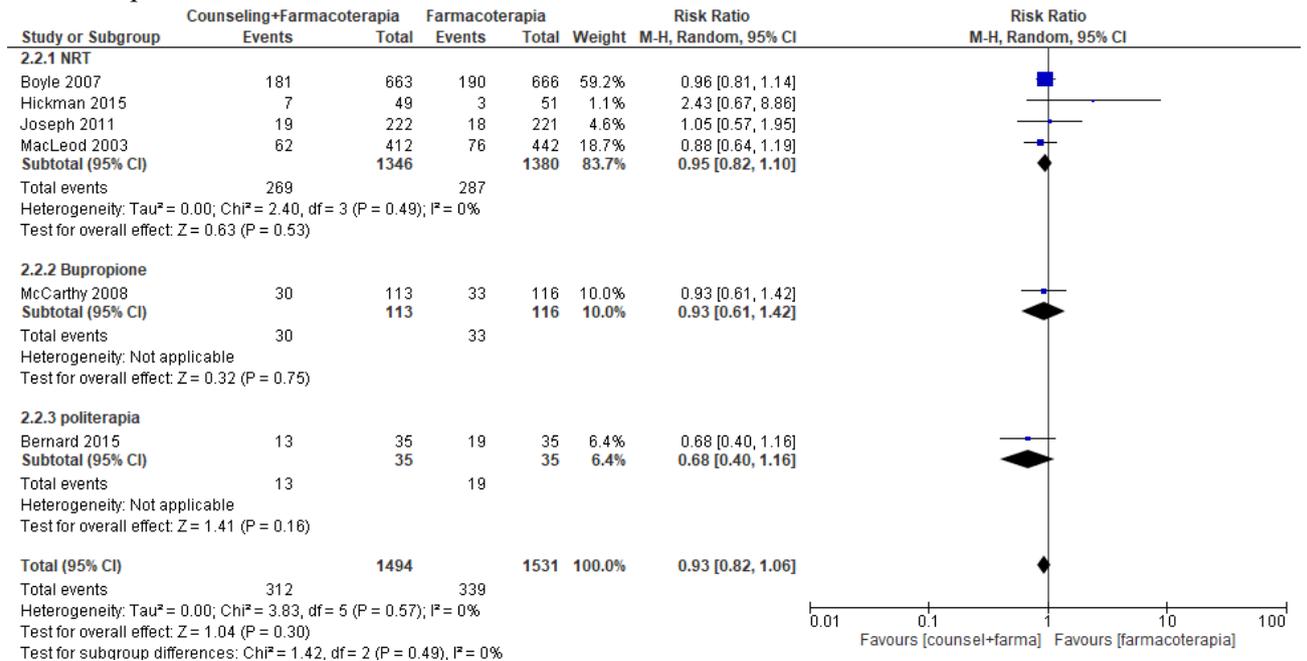
2. Confronto Counseling+farmacoterapia vs farmacoterapia

Fonte: Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016

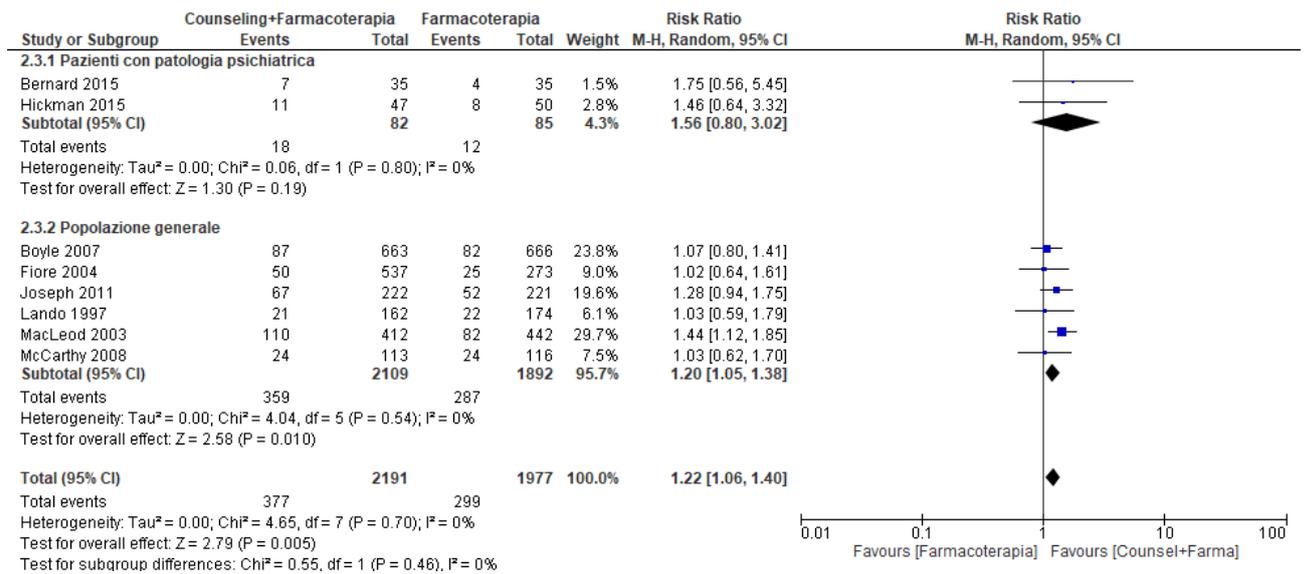
Esito: Astinenza da fumo (follow up di almeno 6 mesi)



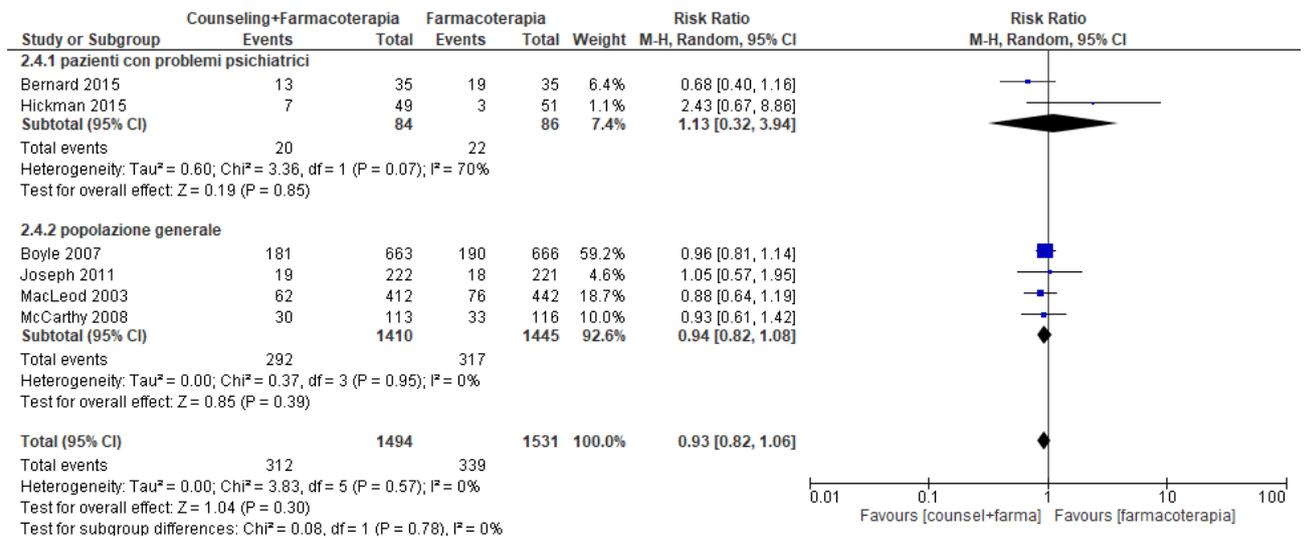
Esito: Dropout



Esito: Astinenza da fumo (follow up di almeno 6 mesi). Sottogruppo: tipo di popolazione



Esito: Dropout. Sottogruppo: tipo di popolazione



Appendice E.

TABELLA DELLE EVIDENZE GRADE

Confronto: Associazione intervento di counseling con trattamento farmacologico rispetto a solo counseling per la cessazione al fumo?

Setting: qualsiasi

Bibliografia: Hartman-Boyce 2018, Hollands 2019, Lightfoot 2020, Secades-Villa 2017, Stead 2016

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certezza 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 counselling	Relativo (95% CI)	Absolute (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)	⊕⊕⊕ ○ Moderata	
--	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	----------------------	--

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)	⊕⊕⊕ ○ Moderata	
--	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	----------------------	--

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		Certezza 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 counselling 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)	⊕⊕⊕ ○ Moderata	

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)

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)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certezza 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 counselling	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
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)

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 1.000 (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)

2 ^{2,19}	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 1.000 (da 55 meno a 37 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	
-------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	-------------------------	--

Dropout

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza 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 counselling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Absolute (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 - Bupropione

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

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 1.000 (da 148 meno a 10 meno)	⊕⊕⊕ ○ Moderata	
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	----------------------	--

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certezza 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 counselling	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Dropout - NRT

7 ¹ ,2,10,11,17,20,22	studi randomizzati	non importante	serio ^j	serio ^a	serio ^h	nessuno	899/3312 (27.1%)	1015/3062 (33.1%)	RR 0.92 (0.77 a 1.10)	27 meno per 1.000 (da 76 meno a 33 più)	⊕○○ ○ Molto bassa	
----------------------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	------------------	-------------------	---------------------------------	---	-------------------------	--

Dropout - Popolazione generale

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

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza 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 counselling con trattamento farmacologico	solo counselling	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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

3 ^{5,7,21}	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

2 ^{5,7}	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.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, VT, Wong, AJ, Hedley, T-H, Lam. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*; 2011.
- 2.SS, Chan, DY, Leung, AS, Abdullah, SS, Lo, AW, Yip, W-M, Kok, al, et. Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction. *American Journal of Preventive Medicine*; 2010.
- 3.Evins, A. E.,Mays,V. K.,Rigotti,N. A.,Tisdale,T.,Cather,C.,& Goff,D.. A pilot trial of Bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia.. *Nicotine & Tobacco Research*.; 2001.
- 4.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.. *JAM*.; 2014.
- 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.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.. *Annals of internal medicine*.; 2013.
- 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,Al, 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 transdermalnicotine 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.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. *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.

Confronto: Associazione intervento di counselling con trattamento farmacologico rispetto a solo trattamento farmacologico per cessazione da fumo

Setting: qualsiasi

Bibliografia: Hartman-Boyce 2018, Hartman-Boyce 2019, Livingstone-Banks 2019, Secades-Villa 2017, Stead 2016

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza 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 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	377/2191 (17.2%)	299/1977 (16.707.1%)	RR 1.22 (1.06 a 1.40)	1.000 più per 1.000 (da 1.000 più a 1.000 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
------------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	----------------------	---------------------------------	--	------------------	--

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	259/1380 (18.8%)	189/1160 (16.3%)	RR 1.29 (1.09 a 1.52)	47 più per 1.000 (da 15 più a 85 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	------------------	--

Astinenza al più lungo followup (>6m) - politerapia (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

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	
------------------	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------------	--

Dropout

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza 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 counselling con trattamento farmacologico	solo trattamento farmacologico	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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	

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	
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	---------------	--

Astinenza al più lungo follow up - Popolazione generale (valutato con: astinenza continuativa/ puntuale, misurata di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata/ autoriferita)

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)	⊕⊕⊕○ Moderata	
--------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	--	------------------	--

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)	⊕○○○ Molto bassa	
------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	---------------------	--

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)	⊕⊕○○ Bassa	
----------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	---	---------------	--

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza 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 counselling con trattamento farmacologico	solo trattamento farmacologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Dropout - pazienti con problemi psichiatrici

2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante	molto serio ^e	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	
------------------	--------------------	----------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	--

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, L, Cherney, G, Lauger. Telephone support as an adjunct to transdermal nicotine in smoking cessation. American Journal of Public Health; 1997.
- 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.

Appendice F. Risorse e Costi

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:

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.
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: 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: 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:

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 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

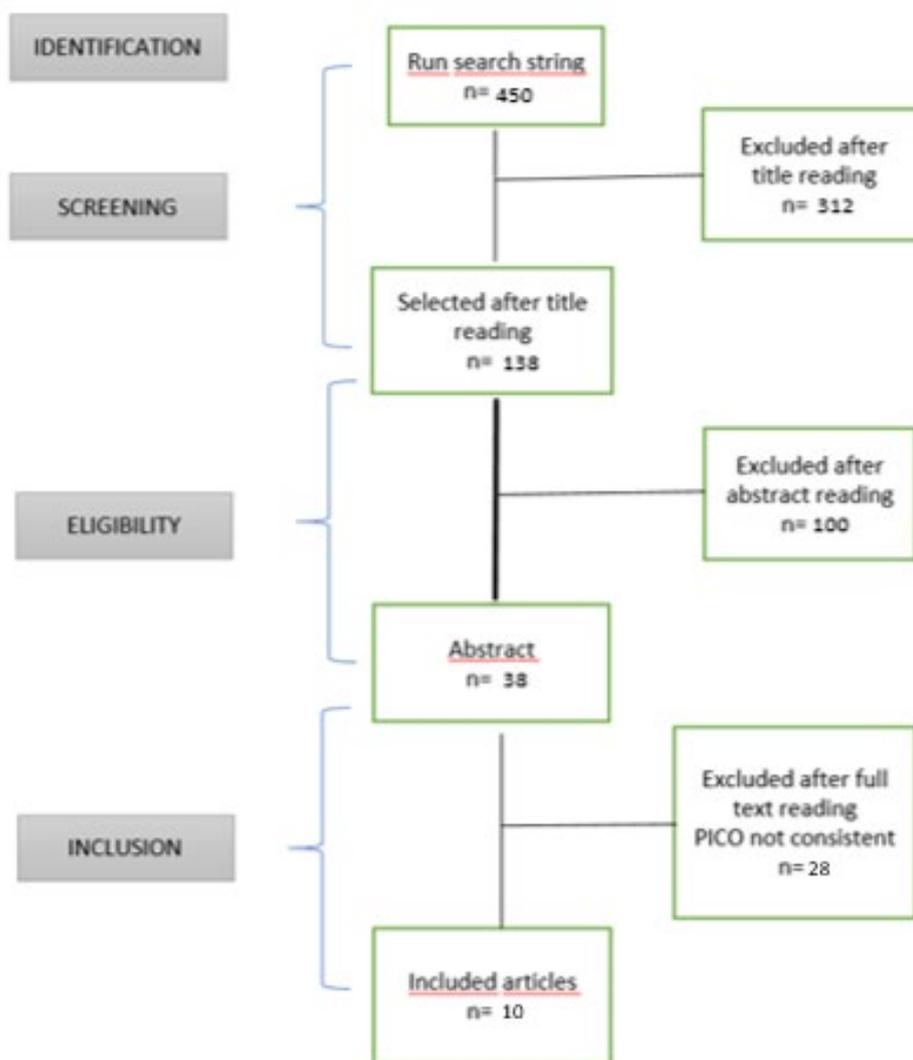
Estrapolazione delle evidenze

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	FREQUEN CY (%)
<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
<i>RESULTS</i>	

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 (if relevant)	Na
reported source of utility data	90%
separate reporting of resources and unit costs	60%
	no studies
RESULT	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 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.

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

References

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, Flottesmesch 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 Mólken 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. PMID: 10186470.