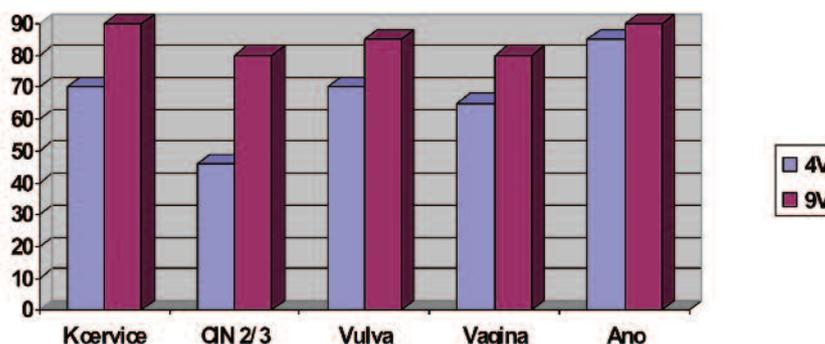


FIGURA 27. I potenziali vantaggi del vaccino 9-valente rispetto a quelli disponibili nelle patologie HPV-correlate (%)



Elaborato da: Zuccotti GV, et al. RIAP 2015 (5)

in tutte le altre donne – da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino, o può ridurre il rischio di recidiva.

In uno studio condotto in Corea si è valutata l'efficacia protettiva del vaccino HPV-4 in pazienti di età compresa tra i 20 ed i 45 anni, sottoposte ad un trattamento chirurgico per CIN2/3. **La vaccinazione ha significativamente ridotto le recidive** nelle pazienti con lesioni dovute ai tipi HPV presenti nel vaccino. Il gruppo di controllo non vaccinato ha mostrato un tasso significativamente più elevato di recidiva rispetto al gruppo vaccinato (8,5% e 2,5%, rispettivamente; $p < 0,05$), mentre non si è verificata alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di recidiva tra le donne vaccinate e non vaccinate, con lesioni dovute ai tipi HPV non presenti nel vaccino (5,4% e 2,5%, rispettivamente; $p = 0,257$) (5).

I risultati preliminari di uno studio caso-controllo condotto in Italia da Ghelardi e collaboratori (Studio SPERANZA Presentato a EUROGIN, Salisburgo, Giugno 2016) (52), nel quale sono state arruolate 241 donne di età <46 anni, trattate per CIN2+, hanno evidenziato un'incidenza di recidiva significativamente superiore nelle donne non vaccinate: rispettivamente 7.9% nel gruppo controllo vs 1% nel gruppo di donne vaccinate ($p = 0,02$; *Pearson's chi squared test*).

Un altro studio pilota, sempre italiano, condotto su 73 pazienti vaccinate post-conizzazione, non ha evidenziato recidive a 12 mesi, inoltre, l'HPV positività era 2.3% rispetto al dato storico del 20% (53).

Benché siano necessari ulteriori studi confirmatori, possiamo concludere che il vaccino HPV può essere raccomandato (come forma di vaccinazione individuale, *on-demand*) anche nelle donne già trattate per lesioni HPV-correlate, del resto queste donne, sensibilizzate dalla loro storia personale, accettano volentieri l'opportunità di vaccinarsi, se adeguatamente informate.

IL NUOVO GOLD STANDARD PER LA PREVENZIONE VACCINALE: IL VACCINO 9-VALENTE

A dicembre 2014 FDA, e qualche mese dopo EMA, hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente (HPV-9) (5).

Non esiste alcun altro vaccino che contenga 9 tipi di HPV e che abbia una efficacia dimostra-

ta nella prevenzione delle patologie causate dai 9 tipi HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

La vaccinazione universale con il nuovo vaccino 9-valente consentirà di prevenire in entrambi i sessi lo sviluppo di tumori e lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva, della vagina, dell'ano e le lesioni anogenitali benigne esterne (condilomi acuminati) causate dai 9 tipi di HPV presenti nel vaccino. Il vaccino 9-valente ha dimostrato, nei numerosi studi effettuati nel corso dello sviluppo clinico, un'efficacia clinica che va dal 96 al 100% nella prevenzione dei tumori e delle lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva, della vagina e dell'ano e delle lesioni anogenitali benigne esterne (5).

La protezione del vaccino 9-valente porterà un vantaggio sostanziale in termini di riduzione delle patologie HPV-correlate (Fig. 27) (5).

Inoltre, il vaccino 9-valente, rispetto al vaccino HPV-4, si è dimostrato efficace nella riduzione:

- **delle biopsie cervicali correlate alle lesioni da HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58:** efficacia del 95,9%, con 11/6.016 casi verso 562/6.018 casi;
- **dei trattamenti cervicali definitivi** (inclusa la procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa - LEEP - o conizzazione), correlati alle lesioni da HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58: efficacia del 90,7% con 4/6.016 casi contro 43/6.018 casi (25).

PROFILO SIEROLOGICO DEL VACCINO 9-VALENTE

Il vaccino 9-valente è un'evoluzione del quadrivalente, di cui ha in comune le *virus-like particles* (VLPs) relative ad HPV 6,11,16 e 18. Al fine di consentire l'introduzione di altri cinque VLPs di HPV ad alto-rischio e per prevenire interferenze immunitarie derivanti dalla nuova formulazione, nel *cocktail* originario sono state apportate alcune modifiche. È stata cioè incre-

mentata la quantità di VLPs dei quattro genotipi iniziali ed è stato raddoppiato l'adiuvante già utilizzato per HPV-4. Questa nuova quantità di adiuvante è la stessa già utilizzata in altri vaccini in commercio (5).

INDICAZIONI DEL VACCINO 9-VALENTE

HPV-9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età, in entrambi i sessi, contro le seguenti patologie da HPV:

- Lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino;
- Condilomi genitali (Condiloma acuminata) causati da tipi specifici di HPV.

HPV-9, oltre ad essere indicato nella prevenzio-

ne del cancro del collo dell'utero e dell'ano, è l'unico vaccino con indicazione specifica anche nella prevenzione dei cancri della vulva e della vagina HPV-correlati, rispetto agli altri vaccini disponibili (46).

EVIDENZE DI LETTERATURA

Efficacia

Gli studi clinici relativi all'HPV-9 si articolano in numerosi sotto-progetti, di cui alcuni sono stati pubblicati mentre altri sono in via di completamento (25, 53-56).

PRINCIPALI STUDI CLINICI CON IL VACCINO 9-VALENTE: STATO DELL'ARTE

Studio P001

Lo studio principale di fase 3 (P001), randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, è iniziato nel 2009 ed è stato condotto in 19 Paesi e 4 Continenti (8, 57) (vedi box a fondo pagina). Complessivamente, sono state arruolate 14.206 donne di età compresa tra 16-26 anni, di cui 7.099 randomizzate nel gruppo del vaccino 9-valente e 7.105 nel gruppo del vaccino quadrivalente.

I risultati di efficacia riguardano la popolazione per protocol (PPE), definita come naïve all'HPV, cioè HPV negativa e con citologia negativa all'inizio dello studio, che ha completato le 3 dosi entro 1 anno, senza violazioni del protocollo (8).

GLI OBIETTIVI PRINCIPALI DEGLI STUDI DOVEVANO SODDISFARE I SEGUENTI CRITERI (8):

1. Fornire un livello di protezione analogo al vaccino HPV-4 contro le infezioni /patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18 (mediante un principio di non-inferiorità della risposta immunitaria)
2. Dimostrare efficacia clinica contro le infezioni/patologie da genotipi aggiunti (HPV 31, 33, 45, 52, 58) mediante una verifica clinica
3. Mostrare una immunogenicità non-inferiore nelle adolescenti rispetto alle giovani donne, popolazione dove è stata dimostrata la protezione clinica (immunobridging)
4. Possedere un accettabile profilo di sicurezza/tollerabilità.

Principali studi clinici con vaccino 9-valente: stato dell'arte

Studio	Popolazione	N	Obiettivo	Stato
Studio di efficacia				
001	Femmine 16-26 anni	14000	Efficacia, immunogenicità e sicurezza	Completato
Studi di immunobridging				
002	Ragazzi 9-15 anni vs ragazze 16-26 anni	2800	Immunobridging ragazzi e adulti	Completato
009	Ragazze 9-15	600	da quadrivalente a 9-valente	Completato
Studi sull'utilizzo concomitante con altri vaccini				
005	Ragazzi e ragazze 11-15 anni	1240	Meningo e T dap	Completato
007	Ragazzi e ragazze 11-15 anni	1040	T dap/polio	Completato
Studi in soggetti che precedentemente hanno ricevuto HPV-4				
006	Ragazze e donne 12-26 anni	900	Sicurezza ed immunogenicità	Completato
Studi in Maschi 16-26 anni di età				
003	Maschi vs donne 16-26	2500	Immunobridging dei maschi comparati alle donne con il vaccino HPV-9	Completato
020	Maschi 16-26 anni	500	Immunobridging maschili HPV-4 vs HPV-9	Completato
Schedula a 2 dosi				
010	Maschi e femmine 9-14 anni vs donne 16-26	1500	Adulti (3 dosi) vs adolescenti (2 dosi)	Dati a 12 mesi

Elaborato da: Mariani L, et al. *Minerva Ginecologica* (in press) (57)

TABELLA 5. Analisi dell'efficacia del vaccino 9-valente contro i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nella popolazione PPE[†] comprendente donne di età dai 16 ai 26 anni

Endpoint dello studio correlati ai tipi HPV 31, 33, 45, 52, 58	HPV-9 N=7099		HPV-4 N=7105		% Efficacia** (95% IC)
	n	Numero di casi*	n	Numero di casi*	
CIN 2/3, AIS, Cancro della Cervice, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancro della Vulva e Cancro della Vagina α	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
CIN 2/3 o AIS α	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100 (-71,5, 100,0)
Infezione Persistente ≥ 6 Mesi \S	5941	41	5955	946	96 (94,6, 97,1)
Infezione Persistente ≥ 12 Mesi \P	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
ASC-US HR-HPV Positivo o anomalia piú grave #	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
Trattamenti terapeutici cervicali definitive \dagger	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

Mod da: Mariani L, et al. Minerva Ginecologica 2016 (57)

\S Infezione persistente rilevata in campioni prelevati durante due o piú visite consecutive a distanza di 6 mesi (finestra temporale tra le visite di ± 1 mese).

\P Infezione persistente rilevata in campioni prelevati durante due o piú visite consecutive a distanza di 12 mesi o piú.

Test di Papanicolaou. IC=Intervallo di Confidenza. ASC-US=cellule squamose atipiche di significato indeterminato. HR=Alto Rischio.

* Numero di individui che abbiano effettuato almeno una visita di follow-up dopo il 7° Mese.

** Soggetti sottoposti a follow-up per 54 mesi (mediana 4,3 anni) α non è stato rilevato alcun caso di cancro della cervice, VIN2/3, cancro della vulva e della vagina nella popolazione PPE.

\dagger Procedura di escissione elettrochirurgica ad ansa (LEEP) o conizzazione.

I dati salienti che emergono da questo studio, in merito al vaccino 9-valente, sono i seguenti:

- Efficacia del 97,4 % (95% IC 85,0, 99,9), superiore rispetto al vaccino quadrivalente (endpoint primario).
- Non inferiorità della risposta anticorpale verso i tipi HPV 6, 11, 16 e 18;
- Superiorità dell'efficacia clinica nella riduzione dell'incidenza delle lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva e della vagina, causate da HPV 31, 33, 45, 52 e 58.

Al termine dello studio, nelle donne a cui era stato somministrato il vaccino 9-valente, le GMT (medie geometriche dei titoli anticorpali) anti-HPV di tipo 6, 11, 16 e 18, al mese 7, sono risultate non inferiori a quelle osservate nelle donne a cui è stato somministrato il vaccino HPV quadrivalente (per tutti i valori $p < 0,001$). Inoltre, la sieroconversione per i tipi 6, 11, 16 e 18 è stata riscontrata in oltre il 99% delle donne a cui è stato somministrato il vaccino 9-valente.

Tra le donne naïve ai tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 59 nella Popolazione PPE (efficacia per protocollo), il vaccino 9-valente si è dimostrato particolarmente efficace nella riduzione di:

- incidenza delle lesioni di alto grado della cervice uterina, della vulva e della vagina, correlate al virus HPV di tipo 31, 33, 45, 52 e 58
- incidenza di lesioni della cervice uterina, della vulva e della vagina, di qualsiasi grado, correlate al virus HPV di tipo 31, 33, 45, 52 e 58
- delle infezioni persistenti causate dai tipi di HPV sopra menzionati, con una efficacia > al 90%
- di anomalie del PAP-test (ASC-US o piú grave), risultate positive ai tipi di HPV ad alto rischio
- del ricorso a biopsie cervicali del 97,7% e dei trattamenti definitivi al collo dell'utero del 90,2%, correlati al virus HPV di tipo 31, 33, 45, 52 e 58 (PPE) (Tab. 5) (57).

L'OBIETTIVO DEI PRINCIPALI STUDI DI IMMUNOBRIDGING (56):

- P002** Studio di immunobridging e sicurezza in ragazzi e ragazze di 9-15 anni ed in donne di 16-26 anni. Grazie a questo studio viene permessa la somministrazione del vaccino nei ragazzi dai 9 ai 15 anni di età.
- P003** Studio in corso in uomini e donne di 16-26 anni (n=2.500) sul confronto della risposta immunitaria tra uomini e donne. Lo studio è a sostegno dei dati di efficacia clinica ottenute con il vaccino quadrivalente nei maschi fra 16-26 anni.
- P006** Studio in ragazze di 12-26 anni sulla somministrazione del vaccino HPV9 a soggetti che avevano ricevuto precedentemente il vaccino quadrivalente. Lo studio ha valutato e dimostrato la sicurezza di poter somministrare il vaccino 9-valente in soggetti che avevano già ricevuto il quadrivalente.
- P009** Studio di immunobridging e sicurezza in ragazze di 9-15 anni (n=600) sul confronto tra vaccino quadrivalente e vaccino HPV9.
- P010** Studio di immunogenicità per valutare l'utilizzo di una schedula alternativa a 2 dosi (0,6) mesi nei ragazzi fra 9-14 anni di età. Questo studio ha permesso la possibilità di avere una schedula alternativa a due dosi in soggetti di età compresa fra 9 e 45 anni.

Sulla base di questi dati si può ipotizzare un consistente risparmio.

Immunogenicità e immunobridging

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i 5 nuovi tipi di HPV e contro i 4 originari attraverso l'*immunobridging*. I dati degli studi sono a sostegno dei risultati di efficacia di *bridging* dalle donne adulte ai ragazzi e ragazze di 9-15 anni (5).

Alcuni studi in corso stanno inoltre valutando la sicurezza della somministrazione del vaccino anti-HPV in co-somministrazione con altri vaccini (antimeningococco, antidifterico).

Sicurezza

Il vaccino 9-valente si è dimostrato sovrapponibile al quadrivalente per quanto riguarda il profilo degli eventi avversi. Le analisi complessive degli eventi avversi, riferiti dai soggetti vaccinati con il 9-valente e confermati dallo sperimentatore, che si sono verificati in 7 studi clinici, hanno dimostrato la buona tollerabilità del vaccino (58). Di recente è stato pubblicato uno studio riassuntivo su tutti i dati di sicurezza del vaccino quadrivalente dall'immissione in commercio (2006) al 2015 (5). Tale pubblicazione riporta tutti i dati di sicurezza post-marketing disponibili dai sistemi di sorveglianza passivi ed attivi. I dati analizzati, unitamente ai dati osservati negli studi clinici, dimostrano un buon profilo di sicurezza del vaccino 9-valente. Inoltre, nel dicembre 2015, la IPVS (Società Internazionale del Papillomavirus) ha pubblicato una dichiarazione sulla sicurezza dei vaccini anti-HPV ribadendo il buon profilo di sicurezza basato sulle valutazioni e raccomandazioni internazionali (30).

Inoltre, sono ormai innumerevoli i documenti pubblicati sulla sicurezza dei vaccini dall'OMS e dalla FDA.

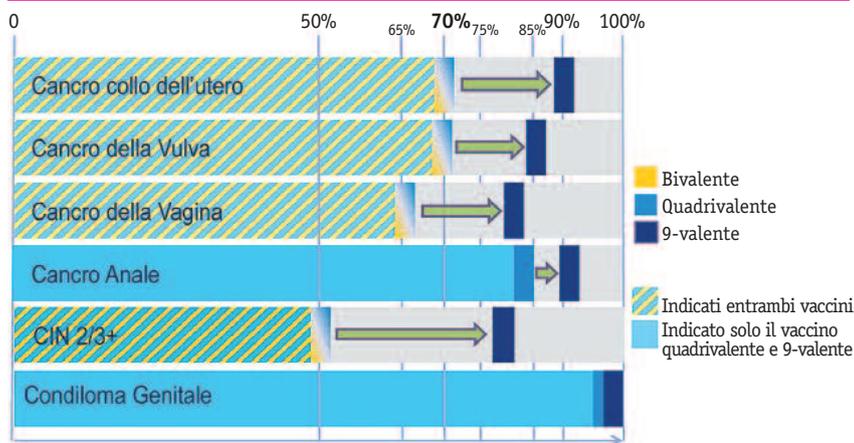
VANTAGGI CLINICI E AMPLIAMENTO DELLA COPERTURA RISPETTO AGLI ALTRI VACCINI DISPONIBILI

L'inclusione dei genotipi aggiuntivi di HPV (31, 33, 45, 52 e 58) nel nuovo vaccino, si traduce, in termini potenziali, nella riduzione dell'incidenza dei cancri HPV-correlati tra il 2% ed il 20%, con i maggiori vantaggi per il cancro della cervice, della vulva-vagina, mentre restano più contenuti i vantaggi per il cancro anale (Fig. 28) (5).

Cancro cervicale

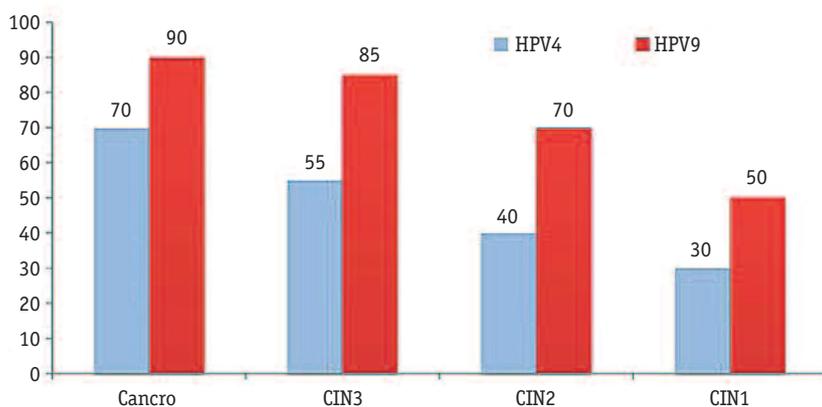
Particolarmente degno di nota, per le potenziali implicazioni sotto il profilo socio-sanitario, è l'ampliamento preventivo nei confronti della CIN 2+ (>30%) (Fig. 29) (19). Questo ampliamento potrebbe essere determinante riguardo possibili future variazioni dell'algoritmo di screening (timing d'inizio, numero di round, intervallo di screening).

FIGURA 28. Potenziale percentuale delle patologie prevenute causate da HPV con riferimento ai vaccini in commercio



Mod. da: Zuccotti GV, et al. RIAP. 2015 (5)

FIGURA 29. Protezione teorica del vaccino HPV9 rispetto all'HPV4 in relazione alla distribuzione dei genotipi HPV nel cancro della cervice uterina e nelle lesioni cervicali precancerose (6,11, 16,18, 31, 33, 35, 45, 52, 58)



Mod da: Markowitz L, ACIP meeting. 2015 (19)

I motivi del particolare vantaggio del vaccino 9-valente a livello cervicale sono riconducibili alle condizioni anatomico-bio-immunologiche che caratterizzano questa sede anatomica (giunzione squamo-colonnare e popolazione cellulare sottostante, fenomenologia della metaplasia squamosa, elevato *turn-over* cellulare), rappresentano un terreno particolarmente esposto alla potenzialità oncogena di numerosi genotipi ad alto-rischio. La capacità di persistenza nel tempo dei singoli genotipi rappresenta inoltre un fattore altamente correlato con il fenomeno della progressione (58,59).

Sedi extra-cervicali

In altri distretti anatomici la variabilità genotipica è minore, quindi HPV-16, e in misura minore il 18, coprono una maggiore attribuzione oncologica, comunque esiste un vantaggio importante della vaccinazione con i 9 tipi di HPV (5).

In aggiunta a quanto già sopra riportato, è importante segnalare che, in un articolo di recente pubblicazione, viene evidenziato l'impatto delle malattie da HPV, in termini di alta morbilità e mortalità (13). In tale scenario, nonostante siano disponibili altri vaccini HPV, il vaccino 9-valente dimostra di essere l'unico in grado di offrire un vantaggio significativo nella protezione delle patologie non cervicali HPV-correlate (Fig. 27) (5).

I vantaggi nei soggetti di sesso maschile

Nella fascia di età 16-26 anni, il 9-valente è risultato altamente immunogenico, con oltre il 99.5% di siero-conversione ed ottima tollerabilità (60). I risultati in termini di sicurezza sono disponibili per tutti coloro che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, per un totale di oltre 13.000 soggetti (61).

OPPORTUNITÀ E SFIDE DI UN PROGRAMMA VACCINALE CON IL VACCINO 9-VALENTE

Nello scenario attuale, l'introduzione del 9-valente presenta due tipi di sfide, che riguardano:

1. **Aspetti economico-organizzativi** (rilevanti in un sistema, come il nostro, orientata alla vaccinazione universale)
2. **Aspetti informativo-comunicativi** (importanti per l'efficacia di ogni scelta sanitaria).

Aspetti economico-organizzativi

La sfida economico-organizzativa è legata al rapporto costo-efficacia. Com'è intuitivo, questo problema è particolarmente rilevante in considerazione dei finanziamenti già pianificati da parte delle Regioni e dell'attuale stato di contrazione delle risorse economiche. L'auspicio è che l'incremento di prezzo sia in qualche modo proporzionale al risparmio economico previsto per la maggiore prevenzione di patologia HPV-correlata, ed in particolare dalla riduzione dei costi della gestione diagnostico-terapeutica delle lesioni preneoplastiche cervicali (13). A questo proposito è rilevante sottolineare come, in un'analisi condotta per gli USA (62), il rapporto di costo-efficacia passando dalla vaccinazione universale con HPV-4 ad HPV-9 sia mantenuta solo se l'aumento di costo per singola dose non supera i 13 dollari.

La vaccinazione universale, un intervento costo-efficace

Nel valutare la costo-efficacia dell'intervento vaccinale è necessario prendere in considerazione tutti gli *outcomes* correlati all'infezione. Il costo è sicuramente una variabile determinante, tuttavia non sono meno importanti i costi legati al trattamento delle lesioni HPV-correlate e i carichi di tali lesioni, in termini di mortalità e morbilità. È necessario valutare non solo i costi diretti (esami, ospedalizzazioni, interventi), ma anche quelli indiretti, legati alla perdita di produttività.

Ad esempio, un dato su cui riflettere, è che il trattamento in Italia delle patologie legate a HPV costa 530 milioni all'anno (13).

Alcuni studi dimostrano il favorevole rapporto costo-efficacia del vaccino 9-valente (63-65).

Nel valutare la costo-efficacia dell'intervento vaccinale è necessario prendere in considerazione tutti gli *outcomes* correlati all'infezione. Il costo è sicuramente una variabile determinante, tuttavia non sono meno importanti i costi legati al trattamento delle lesioni HPV-correlate e i carichi di tali lesioni, in termini di mortalità e morbilità

Secondo uno studio condotto in USA (66), il vaccino 9-valente risulta essere *cost-saving* rispetto al bivalente e al quadrivalente, nonostante il maggiore costo per dose; in virtù della maggiore copertura: il vaccino 9-valente copre infatti il 40 % di più di ragazze adolescenti e più del 60% dei maschi. In virtù dell'“*herd effect*”, l'espansione della copertura risulterebbe mol-

to più efficace nella riduzione dell'incidenza delle neoplasie HPV-correlate e dei relativi costi sanitari. A causa dei fenomeni migratori, sarebbe auspicabile un coordinamento delle politiche di copertura con il vaccino 9-valente. La tabella 6 illustra il differente ipotetico scenario dell'incidenza e della mortalità di carcinoma della cervice nel 2050, in caso di *switch* al 9-valente (Tab. 6) (66).

Secondo uno studio condotto in Austria, gli autori affermano che il vaccino 9-valente sarebbe in grado di prevenire l'incidenza di CIN 2/3 di ulteriori 14.893 casi e di 2.544 casi di carcinoma cervicale nel giro di 100 anni (Fig. 30) (64).

Aspetti informativo-comunicativi

La sfida comunicazionale riguarda la gestione di situazioni individuali caratterizzate da un precedente ciclo con il 4-valente o il bivalente, che deve essere completato con il 9-valente. I dati disponibili supportano l'evidenza che la somministrazione di HPV-9 in donne precedentemente vaccinate con HPV-4 ha dimostrato elevata sicurezza ed immunogenicità (30) ed è ammessa dall'ACIP (67).

ASPETTI DI COUNSELLING

Il *counselling* si riferisce alla comunicazione di informazioni in modo che la donna possa essere in grado di scegliere e condividere i percorsi di prevenzione e cura proposti dal medico, o messi a disposizione del SSN.

È una vera e propria azione medica, che si può riassumere in tre punti fondamentali (13):

- 1) conoscenza scientifica adeguata
- 2) capacità di comunicazione
- 3) capacità di relazione empatica.

Motivare le donne ad aderire ai programmi di prevenzione è un compito difficile in quanto implica aiutare la donna a maturare una consapevolezza del rischio senza sviluppare ansia di malattia.

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA CON VACCINAZIONE E SCREENING CERVICALE

La prevenzione consiste in un insieme di interventi volti a favorire e mantenere lo stato di salute a livello del singolo individuo e della collettività.

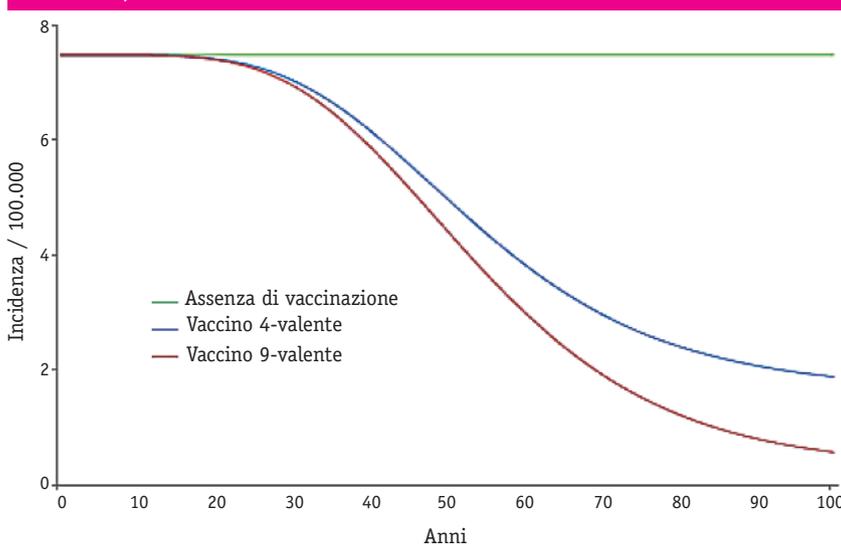
È sempre bene fare chiarezza sul significato di questi termini, in quanto spesso esiste molta confusione e questo può comportare aspettati-

TABELLA 6. Riduzione dell'incidenza e della mortalità del carcinoma della cervice nel 2050, con e senza vaccinazione con il 9-valente

Scenario	Outcome nel 2050 (IC 95%) con il vaccino		Outcome nel 2050 (IC 95%) senza vaccino	
	Incidenza	Mortalità	Incidenza(%)	Mortalità(%)
No vaccino	15,947 (12,246-20,808)	4,912 (3,765-6,420)	NA	NA
HPV2/HPV4, copertura attuale	5,795 (4,883-6,948)	2,779 (2,332-3,358)	63 (50-73)	43 (22-58)
HPV9, copertura attuale	4,209 (3,491-5,177)	2,499 (2,072-3,012)	73 (62-81)	49 (30-62)
Massimo ottenibile* con HPV 2/4	3,353 (2,860-4,020)	2,067 (1,826-2,390)	79 (72-85)	58 (44-68)
Massimo ottenibile* con HPV 9	1,927 (1,581-2,449)	1,727 (1,494-2,014)	88 (83-91)	65 (53-74)

(*) massimo ottenibile: corrisponde ad un copertura del 100% degli adolescenti
Mod. da: Durham DP, et al. PNAS. 2016 (66)

FIGURA 30. Stima dell'incidenza di cancro cervicale fra 100 anni: confronto tra HPV-4, HPV-9 e assenza di vaccinazione



Mod da: Boiron L, et al. BMC Inf Dis. 2016 (64)