

# HPV-vaksine: supplerende vurderinger fra Nasjonalt folkehelseinstitutt.

HPV-vaksine: supplerende vurderinger fra Nasjonalt folkehelseinstitutt.....	1
Vitenskapelige publikasjoner .....	1
Effekt av den tetraivalente HPV-vaksinen mot høygradige forstadier til livmorhalskreft (1).....	1
Effekt av den tetraivalente vaksinen mot ano-genitale sykdommer (2).....	2
Effekt av den tetraivalente vaksinen mot høygradige forstadier til kreft på kjønnsleppene eller i skjeden (3).....	3
Effekt av den tetraivalente vaksinen på risikoen for forstadier til livmorhalskreft i en kombinert analyse av fire randomiserte kliniske studier (4).....	3
Kritiske kommentarer i leder- og kommentarartikler .....	3
Oversikt over og status med hensyn til innføring av HPV-vaksinen i andre land.....	4
Vurdering og konklusjon.....	6
Referanser.....	7

Folkehelseinstituttet oversendte sine samlede vurderinger om bruk av HPV-vaksine i Norge til Helse- og omsorgsdepartementet den 12. april 2007. Siden den gang er det blitt publisert ytterligere fire større artikler om HPV-vaksine. Det er også kommet noen kritiske innspill i de medisinske tidsskriftene, vesentlig i form av kommentarartikler eller ledere. På oppfordring fra Helse- og omsorgsdepartementet har Nasjonalt folkehelseinstitutt gjort en ny vurdering med hovedvekt på om innholdet i noen av disse publikasjonene vil påvirke de vurderinger som ble gjort, samt laget en oversikt over vurdering av og status for vaksinen i andre land.

## ***Vitenskapelige publikasjoner***

### **Effekt av den tetraivalente HPV-vaksinen mot høygradige forstadier til livmorhalskreft (1).**

Dette er en rapport fra resultatene av den såkalte FUTURE II-studien, som omfatter vel 12 000 kvinner i alderen 15 til 26 år fra forskjellige land, derav flere hundre i Norge. Halvparten av kvinnene fikk aktiv vaksine, den andre halvparten placebo. Fordi dette er en forebyggende vaksine, har det primært vært ønskelig å gi den til kvinner som ikke var smittet med HPV før vaksinerings. Man har derfor ønsket å få med kvinner som ikke hadde hatt mer enn fire seksualpartnere og ikke hadde tegn til HPV-infeksjon før første vaksinedose ble gitt. Hovedanalysen omfatter kvinner som oppfyller disse kriteriene, som ikke har hatt tegn til HPV-infeksjon mellom inklusjon og tredje vaksinedose og som har fått sine vaksinedoser til riktig tid (per protokoll-analyse). Man har regnet med antall tilfeller hos fullvaksinerte, altså fra en mnd. etter tredje dose. Vaksinen viste 98 % beskyttelse mot alvorlige forstadier til livmorhalskreft (CIN 2/3) forårsaket av HPV-virus type 16 eller 18. gjennom tre år i denne gruppen.

Noen av kvinnene som ble inkludert i studien, viste seg allerede å være smittet med HPV 16 eller 18 eller å ha celleforandringer før vaksineringsen var gjennomført. Vaksinasjon syntes ikke å påvirke forløpet av allerede etablert infeksjon, men beskyttet sannsynligvis mot infeksjon med type 16 hos dem som allerede var infisert med type 18 og omvendt (små tall).

Når alle disse kvinnene ble tatt med i analysen og mat telt med alle tilfeller som oppstod etter at første dose var gitt, ga vaksinen 44 % beskyttelse mot CIN 2/3 forårsaket av HPV-typene i vaksinen gjennom tre år. Tidsforløpet viser at tilfellene i vaksinegruppen stort sett kom tidlig i oppfølgingsperioden og derfor sannsynligvis skyldtes infeksjon før vaksinerings. Jo lengre kvinnene følges, dess større er forskjellen mellom vaksinegruppen og dem som fikk placebo, hvilket best kan forklares ved at vaksinen beskytter mot ny infeksjon.

Når man ser på beskyttelse av alle kvinner i studien (som ovenfor) mot alle typer HPV-infeksjoner som opptrådte etter første dose, viste vaksinen 17 % beskyttelse mot CIN 2/3. Det er ingen overraskelse at vaksinen ikke beskytter mot andre HPV-typer enn 16 og 18, men kan synes overraskende at antall alvorlig forstadier forårsaket av andre HPV-typer enn 16 og 18 var såpass stort. Et forhold er at når oppfølgingen gjøres så ofte som hver 6. måned, vil det bli oppdaget mange forstadier som ville gått tilbake av seg selv uten behandling. En mulig forklaring kan være at forstadier forårsaket av andre virustyper enn 16 og 18 i større grad går tilbake av seg selv, mens forstadier forårsaket av 16 og 18 videreutvikles i større grad til kreft, siden det ikke er noen uenighet om at minst 70 % av alle krefttilfeller forårsakes av type 16 eller 18. Det er ikke høyere forekomst av forstadier forårsaket av andre HPV-typer enn 16 og 18 i vaksinegruppen enn i placebogruppen.

Det var ingen alvorlige eller overraskende vaksinebivirkninger i denne studien. I løpet av oppfølgingsperioden ble over 1000 kvinner gravide i så vel vaksinegruppen som placebogruppen. Det var ingen forskjell angående aborter, fødselsproblemer, misdannelser eller dødsfall i tidlig spedbarnperiode i mellom de to gruppene.

Studien bekrefter at vaksine gir meget god beskyttelse hos kvinner som blir fullvaksinert før de smittes. Det er slik vaksinerings som anbefales her i landet. Hos eldre kvinner, der en betydelig andel kan være smitte fra før, vil beskyttelsen være mer usikker. Anbefalingen der er derfor at potensiell nytte av vaksinerings bør vurderes individuelt.

Hovedresultatene i denne studien har vært kjent fra publiserte kongressammendrag og fra den godkjente preparatomtalen for vaksinen (i det de har vært en del av legemyndighetenes grunnlag for godkjennelse), og er beskrevet i sammenfattet form i rapporten fra Folkehelseinstituttets ekspertgruppe, punkt 6.3.2.

## **Effekt av den tetravalente vaksinen mot ano-genitale sykdommer (2)**

En annen artikkel har sett på vaksinsens effekt på alle former for sykdommer i anogenital-området, altså kjønnsvorter og alle grader av celleforandringer på kjønnslepper og i skjeden, i tillegg til celleforandringer / forstadier til kreft i livmorhalsen. Ca. 5 500 kvinner ble inkludert i studien, halvparten fikk aktiv vaksine og den andre halvparten placebo.

Også i denne studien er det gjort forskjellige analyser, hhv. for kvinner som var negative for HPV-infeksjon gjennom vaksinasjonsperioden og fikk sine vaksiner til rett tid (per protokoll analyse) og kvinner som viste seg å være infisert med en eller flere av vaksinsens HPV-typer i utgangspunktet og / eller ikke fikk alle vaksinedosene (intention to treat-analyse). I den første gruppen ga vaksinen 100 % beskyttelse mot alle former for kjønnsvorter eller celleforandringer forårsaket av HPV-typene i vaksinen. I intention to treat- gruppen ga vaksinen 55 % beskyttelse mot alle grader av celleforandringer i livmorhalsen forårsaket av HPV-typerne i vaksinen og 73 % beskyttelse mot celleforandringer / kjønnsvorter andre steder. Også i denne studien så man på beskyttelse mot celleforandringer forårsaket av alle

typer HPV-virus og fant 20 % beskyttelse mot celleforandringer i livmorhalsen og 34 % beskyttelse mot celleforandringer / kjønnsvorter andre steder. Heller ikke i denne studien ble det registrert noen alvorlige eller uventede vaksineresaksjoner. Den bekrefter således resultatene fra (1), og antyder at beskyttelsen kan være bedre mot celleforandringer andre steder i anogenitalområdet enn i livmorhalsen.

### **Effekt av den tetravalente vaksinen mot høygradige forstadier til kreft på kjønnsleppene eller i skjeden (3).**

Dette er en samlerapport som til sammen omfatter vel 18 000 kvinner i alderen 16 til 26 år (3). Kvinnene har deltatt i tre forskjellige studier, de to beskrevet ovenfor og en mindre studie på 550 personer. De ovenfor nevnte artiklene har hovedfokus på livmorhalskreft, men denne ser på effekt i forhold til forstadier til kreft i de ytre kjønnsorganene og skjeden. I per protokoll analysen (se beskrivelse av (1) over) ble det funnet en effekt mot forstadier til kreft på 100 %. I ”intention to treat” analysen (se (1)) var effekten mot forstadier 71 %. Når man tok med alle forstadier uavhengig av hvilken HPV-type som var årsak eller om man fant HPV-DNA i det hele tatt, var effekten 49 %. I følge denne rapporten synes altså effekten mot forstadier til kreft i de ytre kjønnsorganer og skjeden å være bedre enn effekten mot forstadier til livmorhalskreft.

### **Effekt av den tetravalente vaksinen på risikoen for forstadier til livmorhalskreft i en kombinert analyse av fire randomiserte kliniske studier (4).**

Denne samlerapporten omfatter de tre studiene som inngår i (3) og ytterligere en studie gjennomført i USA av kvinner i samme alder, totalt 20 583 personer. Effekten mot forstadier til livmorhalskreft (CIN 2/3) er analysert. Resultatene er praktisk talt identiske med dem som rapporteres i (1): 99 % beskyttelse mot forstadier forårsaket av HPV type 16 og 18 i per protokoll-analysen, 44 % beskyttelse mot de samme typer i ”intention to treat”-analysen og 18 % beskyttelse når man vurderte hele gruppen uavhengig av hvilken HPV-type som var årsak til forandringene.

### ***Kritiske kommentarer i leder- og kommentarartikler***

Artiklene i New England Journal of Medicine var ledsaget av flere ledere og kommentarartikler (5, 6, 7). Det har også stått en kritisk leder i Tidsskrift for Den norske lægeforening (8). Følgende medisinske punkter tas opp kommentarene:

1. Det er ikke gjort studier som viser beskyttelse mot kreft, bare mot forstadier.
  - Det er riktig. Slike forstadier skal imidlertid behandles så fort de oppdages. Det ville derfor være uetisk å la være å behandle, hvilket ville være nødvendig for å få vite hvor stor andel som ville utvikles videre til kreft og hvor stor andel som ville gå tilbake av seg selv.
2. Ved vaksinasjon av seksuelt aktive unge kvinner kan man ikke regne med nær 100 % beskyttelse som hittil hevdet, bare omkring 40 %.
  - Det er riktig, siden dette er en forebyggende vaksine som bare virker hvis den gis før smitte. Derfor er anbefalingen at vaksinen skal gis til jenter i 11 – 12-års alder. Det er ikke presentert noen data som tyder på lavere effekt når vaksinen gis før seksuell debut. Slik vaksinen er foreslått brukt i programmet blir derfor denne innvendingen

ikke relevant.

3. Når man ser på forstadier forårsaket av alle HPV-typer, er beskyttelsen bare 17 %.  
- Når oppfølgingen gjøres så ofte som hver 6. måned, vil det bli oppdaget mange tilfeller av forstadier til kreft. Mange av dem ville gå tilbake av seg selv uten behandling. En mulig forklaring på at det er så mange, kan være at forstadier forårsaket av andre virustyper enn 16 og 18 i større grad går tilbake av seg selv, mens forstadier forårsaket av 16 og 18 i større grad videreutvikles til kreft, siden det ikke er noen uenighet om at minst 70 % av alle krefttilfeller forårsakes av type 16 eller 18. Man kan ikke utelukke at det etter gjennomvaksinering av en befolkning kan komme til å opptre flere krefttilfeller forårsaket av andre HPV-typer, men denne undersøkelsen gir ikke noe holdepunkt for det.
4. Innføring av vaksinasjon kan føre til dårligere oppslutning om screeningprogrammet og mindre vekt på andre former for beskyttelse mot kjønnsykdommer.  
- I forhold til disse innvendingene er informasjon helt avgjørende. Den viktigste beskyttelsen mot andre kjønnsykdommer, kondom, gir begrenset beskyttelse mot HPV-virus. Det er derfor ikke noe alternativ til vaksine. Men det må legges vekt på at dette ikke er en "vaksine mot kjønnsykdommer" og at annen beskyttelse fortsatt er like viktig mot andre infeksjoner.

I anbefalingene er det understreket at screeningprogrammet inntil videre må fortsette uendret. Dette er uten tvil en forutsetning for at vaksinen skal gi positiv tilleggseffekt til det som allerede er oppnådd. Dette må være mulig å oppnå gjennom den informasjonen som gis ved innkalling til screeningundersøkelsene, og ved å legge like stor vekt på denne delen av det forebyggende arbeidet som det har blitt gjort til nå.

5. Varigheten av vaksinsens effekt er ikke kjent.  
- Dette er selvfølgelig riktig. Det er også understreket i rapporten at dette må følges opp og et eventuelt behov for booster-doser ivarettatt.
6. Fra USA foreligger kritiske kommentarer til å gjøre vaksinen obligatorisk.  
- Siden dette ikke er noen aktuell problemstilling i Norge, skulle det ikke angå diskusjonen her i landet.

### ***Oversikt over og status med hensyn til innføring av HPV-vaksinen i andre land.***

1. HPV-vaksinen er vedtatt innført i vaksinasjonsprogrammet (offentlig finansiert) i *Australia*. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ga sin første vurdering i november, og konkluderte med at kostnadene var for høye til at vaksinen kunne anbefales til generelt bruk. Etter diskusjon med produsenten (lokalt) har PBAC revurdert saken. Det er besluttet å innføre vaksinen i program for 12-årige jenter. Australia vil også tilby innhentingsvaksinasjon gjennom skolen for alle jenter mellom 13 og 18 og gratis vaksine hos allmennpraktiker hos jenter opp til 26 år i en toårsperiode.
2. Vaksinen er anbefalt fra offentlige myndigheter og finansiert gjennom offentlige eller private forsikringsordninger i Italia, USA, Frankrike (juli 2007) og Tyskland (i alle

delstater fra oktober 2007). Dette er den samme finansieringsordning som for andre vaksiner i vaksinasjonsprogrammet.

*Italia:* Det foreligger en generell anbefaling fra Agenzia Italiano del Farmaco om at vaksinen bør tilbys alle jenter på 12 år. Vaksinen er fullt refundert. Anbefalingen ble offentliggjort i februar 2007.

*USA:* Anbefalt som vaksinasjonsprogram for jenter fra 9 til 18 år og generelt for kvinner opp til 26 år av CDCs Advisory committee on Immunization Practices (ACIP), publisert i MMWR i oktober 2006.

*Frankrike:* "Den tekniske komité for vaksinasjon og det overordnede råd for folkehelse" har anbefalt at vaksinen skal tilbys alle jenter på 14 år med full refusjon, samt til jenter mellom 15 og 23 år på samme økonomiske premisser hvis det kan skje i løpet av et år etter seksuell debut. Det er vektlagt at det parallelt med dette må startes oppfølgingsundersøkelser av bivirkninger inkludert mulig effekt på fosteret hos kvinner som er /blir gravide like etter vaksinerings, varighet av beskyttelse, forekomst av kreft og forstadier til kreft, hvilke HPV-typer som dominerer etter at vaksine er innført, evt. kryssbeskyttelse i forhold til andre typer enn 16 og 18 samt mulig påvirkning på oppfølging av screening og seksualvaner, altså samme typer oppfølging som er foreslått i den norske anbefalingen.

*Tyskland:* STIKO (Ständige Impfkommision) anbefalte i mars 2007 at vaksinen skal gis til alle jenter i alderen 12 til 17 år. STIKO understreker at det forutsettes at det bygges opp et strukturert vaksinasjonsprogram for jenter i den aktuelle alder så dette kan gjennomføres på best mulig måte (det må i praksis gjøres av hver enkelt delstat, da delstatene har forskjellige systemer). Fullstendig refusjonsordning i alle delstater vil være på plass i oktober 2007.

3. Vaksinen er anbefalt og delvis dekket av helseforsikring Belgia og Nederland.

*Belgia:* Det overordnede helserådet (Conseil Supérieur de la Santé) anbefaler at vaksinen tilbys til alle jenter på et alderstrinn mellom 10 og 13 år som et program (hvilket må bestemmes nærmere), samt at jenter opp til 15 år tilbys innhentingsvaksinasjon. I samme melding understreker de det store behovet for innføring av systematisk screening for livmorhalskreft i Belgia, parallelt med innføring av vaksinen.

*Nederland:* "Det nederlandske helserådets komité for vaksinasjonsprogrammet" har foreløpig ikke anbefalt at vaksinen innføres i programmet, fordi det er for mange usikre punkter. Det er imidlertid nedsatt en spesiell gruppe som skal vurdere spørsmålet. Foreløpig refunderes vaksinen av fire private helseforsikringsordninger, men det dekker bare en begrenset del av befolkningen.

4. Vaksinen er anbefalt for vaksinasjonsprogram, men finansiering er hittil uavklart i Østerrike, Canada, Luxemburg og Spania.

*Østerrike:* HPV-vaksine er ført inn den nasjonale vaksinasjonsplanen for 2007, som er sendt ut som anbefalinger fra det "øverste helserådet" (Oberste Sanitätsrat) i slutten av 2006. Finansiering gjenstår.

*Canada:* The National Advisory Committee on Immunisation har gjort en grundig gjennomgang av vaksinen. De konkluderer med generelle anbefalinger samt en del spørsmål som må utredes nærmere. Et av dem er hvordan vaksinen mest effektivt kan implementeres i vaksinasjonsprogrammet.

*Luxemburg:* Conseil Supérieur d'Hygiène, avdelingen for smittsomme sykdommer, har anbefalt at vaksinen tilbys alle jenter i 11-12årsalder, samt at jenter opp til 18 år tilbys innhentingsvaksinasjon.

*Spania*: Det foreligger et vitenskapelig konsensusdokument (Documento de consenso de las Sociedades Cientificas). De anbefaler at vaksinen tilbys alle jenter mellom 9 og 14 år, med sikte på full vaksinasjonsdekning. De sier også at det er aktuelt å vurdere utvidelse av anbefalingene til også å dekke vinner opp til 26 år samt gutter 9 til 15 år. Det fremgår ikke klart av dokumentet hvilken offisiell stilling det har, heller ikke hvor vidt refusjonsordninger er på plass, men i følge muntlig informasjon har noen regioner allerede innført vaksinen.

5. De nordiske land:

I *Sverige* er det vedtatt å refundere vaksinekostnadene for jenter mellom 13 og 17 år. Det understrekes at denne refusjonsordningen vil bli revurdert hvis vaksinen tas inn i programmet. Utredning med tanke på vaksinasjonsprogram pågår.

*Danmark*: En ekspertgruppe nedsatt av Sundhedsstyrelsen har gjennomført en ”Medisinsk teknologiutredning”. Utredningen konkluderer med at det vil være gunstig å innføre vaksinen i vaksinasjonsprogrammet. Beslutning er ikke tatt.

*Finland* har vedtatt å utsette eventuell innføring av vaksinen i vaksinasjonsprogrammet og gjennomfører langtidsstudier av effekt, finansiert av en av vaksineprodusentene.

*Island* har nedsatt en gruppe som skal utrede eventuell innføring av vaksinen i programmet.

Ytterligere detaljer fra de rapporter som ligger til grunn kan oversendes hvis det er ønske om det (stort sett på originalspråket).

## **Vurdering og konklusjon**

De nye artiklene om HPV-vaksinen er omfattende. Innholdet er i hovedsak kjent fra tidligere, dels fra møter og kongressreferater, dels fordi de utgjør en del av legemiddelmyndighetenes grunnlag for vurdering av vaksinen og innholdet derfor er summert i preparatbeskrivelsen, og er på det grunnlag tatt med i ekspertgruppens rapport. De kritiske kommentarene er dels knyttet til annen bruk enn det som er anbefalt av Folkehelseinstituttet, dels knyttet til behov for oppfølging som helt tilsvarer det som ligger i de norske anbefalingene. De endrer således ikke forholdene med tanke på slik bruk av vaksinen som er anbefalt fra Folkehelseinstituttet.

En rekke andre land har kommet med generelle anbefalinger om bruk av vaksinen til alle jenter. Noen få land har besluttet å ta vaksinen inn i vaksinasjonsprogrammet, men det er varierende i hvilken grad dette er finansiert. Etter det vi kjenner til er det hittil bare Finland som aktivt har vedtatt å utsette en anbefaling om generell bruk av HPV-vaksine.

Det er viktig at screening mot livmorhalskreft blir opprettholdt på minst samme nivå, selv om Norge eventuelt velger å innføre vaksine. Men tross screeningprogrammet oppstår i dag nær 300 tilfeller av livmorhalskreft årlig. Noe under en tredel av tilfellene oppstår hos kvinner som følger screeningprogrammet, over 70 % hos kvinner som av en eller annen grunn ikke møter til screening. Det er lite realistisk å tro at oppslutningen om screeningen vil kunne økes nevneverdig i forhold til dagens høye nivå. Målet med å vaksinere er å forhindre flest mulig av disse 300 tilfellene. Med Kunnskapscenterets modell er det beregnet at omtrent halvparten av disse vil kunne forhindres gjennom et vaksinasjonsprogram. Ved å tilby vaksinen gjennom skolen skulle Norge ha gode muligheter til å nå alle grupper og sosiale lag, noe som er viktig i denne forbindelse.

Avveiningen må være hva man kan vinne ved å vente og se på utviklingen de kommende årene i forhold til det man kan tape ved å utsette innføringen av vaksinen. Ved å vente, kan vi vinne kunnskap om fire forhold: bivirkninger, behovet for boosterdosser, risikoen for ”replacement” og effekten på kreft.

- *Kunnskap om bivirkninger.* Siden vaksinen nå er i bruk i en rekke land, øker denne kunnskapen raskt. Det er nå distribuert over 9 millioner doser uten at det er kommet signaler om alvorlige hendelser som skyldes vaksinen. Denne kunnskapen vil øke ytterligere for hver måned som går.
- *Kunnskap om behovet for boosterdosser.* Kvinner som har deltatt i studiene følges regelmessig med blodprøver. Foreløpig er det vist at vaksineutløste antistoffer kan påvises i over fem år. For hvert år som går får vi mer kunnskap om antistoffnivået. Andre vaksiner gir imidlertid beskyttelse langt ut over den tiden antistoffer kan påvises. Om det vil være tilfellet for HPV-vaksinen, kan man bare få vite ved å følge mange vaksinerte kvinner gjennom mange år. Det kan imidlertid diskuteres om et eventuelt fremtidig behov for boosterdosser i seg selv skulle være et argument mot å ta vaksinen i bruk. Det minnes om at i kostnad-nytteevalueringen fra Kunnskapssenteret var det regnet med behov for en boosterdose 10 år etter grunnvaksinering.
- *Kunnskap om ”replacement”,* altså om risikoen for at andre HPV-stammer vil ta plassen og gi sykdom hvis type 16 og 18 ikke lenger dominerer. Denne kunnskapen vil først bli tilgjengelig når vaksinen er tatt i bruk i program i land som har kapasitet til å følge opp problemstillingen. Siden alle land som satser på vaksinasjonsprogram vil gi vaksinen før seksuell debutalder, og en oppfølging av dette forutsetter at kvinnene er seksuelt aktive, vil det ta minst 5 til 10 år før man kan si noe sikkert om dette.
- *Kunnskap om effekt mot kreft.* Også dette er kunnskap som man bare kan få ved tett oppfølging av en stor gruppe kvinner gjennom mange år. Det er beregnet at effekten av vaksinen vil bli merkbar om 20 – 30 år. Det vil ta like lang tid før man kan si sikkert om den effekten virkelig er der.

Bortsett fra kunnskapen om bivirkninger, der grunnlaget allerede er blitt ganske stort, vil det sannsynligvis ta ti år eller mer før svaret på disse spørsmålene foreligger med rimelig sikkerhet. Hvis vaksinen holder det foreløpige data skulle tilsi, vil man for hvert av disse årene kunne spare omkring 150 tilfeller av livmorhalskreft.

## **Referanser**

1. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *NEJM* 1007; 356: 1915 – 1927
2. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent Anogenital Diseases. *NEJM* 1007; 356: 1928 – 1943
3. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle

vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1693-1702.

4. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papilloma virus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and carcinoma in situ: a combined analysis in four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
5. Baden LR, Curfman GD, Morissey S, Drazen JM. Human Papillomavirus Vaccine – Opportunity and Challenge. *NEJM* 1007; 356: 1990 – 91
6. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV-vaccination – More Answers, more Questions. *NEJM* 1007; 356: 1991 – 93
7. Stuart AM. Mandating HPV Vaccination – Private Rights, Public Good. *NEJM* 1007; 356: 1998 – 99
8. Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? *Tidsskr D nor legefören* 2007; 127: 1331