

Cryopreservatie en transplantatie van  
ovariumweefsel voor behoud van ovariële  
functie / fertiliteit bij gonadotoxische  
behandelingen

Datum 21-11-2016  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer	2016051033 [zaaknummer 2015147873]
Contactpersoon	Dhr. drs. M. Keizer, arts, mw. dr. J. Frankema, internist n.p.
Sector	Zorg, programma Pakket



## Inhoud

### Colofon—1

### Samenvatting—5

<b>1</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale Vraag—7
<b>2</b>	<b>Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9</b>
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
<b>3</b>	<b>Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11</b>
3.1	Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—11
3.1.1	Beschrijving aandoening en (patho)fysiologie—11
3.1.2	Epidemiologie—11
3.1.3	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—12
3.1.4	Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie—12
3.2	Richtlijnen—13
3.3	Beoordelingsstappen—14
3.4	Zoeken en selecteren van evidence/informatie—14
3.4.1	Vraagstelling—14
3.4.2	Patiëntenpopulatie—14
3.4.3	Interventie en Comparator—14
3.4.4	Uitkomstmaten—15
3.4.5	Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—15
3.4.6	Minimaal vereiste follow-up periode—15
3.4.7	Passend onderzoeksprofiel—15
3.4.8	Zoekstrategie en selectie relevante informatie—15
3.4.8.1	Zoekstrategie—15
3.4.8.2	Resultaten search literatuur—15
3.5	<i>Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs</i> —16
3.5.1	Beoordelen risk of bias—16
3.5.2	Uitkomst toepassing GRADE-methode—17
3.5.3	Cruciale uitkomstmaten—21
3.5.3.1	Herstel van ovariële functie—21
3.5.3.2	Herstel van fertiliteit: zwangerschappen—21
3.5.4	Belangrijke uitkomstmaten—21
3.5.4.1	Herintroductie van maligne cellen—21
3.5.4.2	Resultaten search lopende klinische studies—22
3.6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—22
3.6.1	Bespreking van relevante aspecten—22
3.6.2	Conclusies—23
<b>4</b>	<b>Beoordelingsproces en standpunt—25</b>
4.1	Raadpleging partijen—25
4.1.1	Reacties conceptstandpunt—25
4.2	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—26
4.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—27

<b>5</b>	<b>Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—29</b>
5.1	Bevoegdheid minister—29
5.2	Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—29
<b>6</b>	<b>Consequenties voor de praktijk—31</b>
6.1	Ingangdatum standpunt—31
6.2	Zorgactiviteiten en aanspraakcode—31
6.3	Financiële paragraaf—31
6.4	Evaluatieparagraaf—33
	<b>Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving—35</b>
	<b>Bijlage 2– Risico op amenorroe in vrouwen behandeld met chemotherapie<sup>3</sup>—37</b>
	<b>Bijlage 3– PICOT—41</b>
	<b>Bijlage 4– Zoekstrategie search—43</b>
	<b>Bijlage 5– Beoordeling literatuur—45</b>
	<b>Bijlage 6 – AMSTAR beoordeling systematische reviews—51</b>
	<b>Bijlage 7 – Beoordeling kwaliteit observationele studies—53</b>
	<b>Bijlage 8 - Overzicht van standpunten—55</b>
	<b>Bijlage 9 - Overzicht van richtlijnen—57</b>
	<b>Bijlage 10 – Lopende klinische studies—59</b>
	<b>Bijlage 11 – Overzicht kenmerken studie—63</b>
	<b>Bijlage 12 – Reacties van de partijen—67</b>
	<b>Bijlage 13 – Referenties—73</b>

## Samenvatting

In 2007 heeft het Zorginstituut de interventie cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel beoordeeld en geconcludeerd dat deze behandeling niet voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk.

Recent heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) aan Zorginstituut Nederland gevraagd een advies uit te brengen over deze behandeling naar aanleiding van een geschil. Hiertoe heeft het Zorginstituut een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling.

Uitname, cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is een behandeling die tot doel heeft het behoud van ovariële functie en desgewenst fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen voor maligniteiten of benigne aandoeningen. Deze behandeling heeft potentiële voordelen ten opzichte van de standaard fertiliteitbehoudende behandelingen, doordat geen ovariële stimulatie nodig is (zoals bij invriezen van embryo's of oöcyten) en er geen vooraf bepaalde beperking is in het aantal kansen op een kind zoals dat wel het geval is bij cryopreservatie van een vaststaand aantal oöcyten of embryo's. Voor prepuberale meisjes is deze behandeling bovendien de enige optie voor behoud van ovariële functie en fertiliteit bij systemische gonadotoxische therapie.

Het Zorginstituut concludeert dat uitname, cryopreservatie en transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel voor preservatie van ovariële functie en fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Er zijn slechts drie niet-vergelijkende observationele studies van zeer lage kwaliteit gevonden met een relatief klein aantal geïncludeerde patiënten en onvoldoende of onduidelijke follow-up periode. Voor de cruciale uitkomstmaten "behoud van ovariële functie" en "behoud van fertiliteit" waren de beschreven effectschattingen wel groot en het lijkt dan ook een veelbelovende behandeling. Transplantatie van ovariumweefsel kan echter tot een ernstige complicatie leiden namelijk het herintroduceren van maligne cellen. Dit wordt in de gevonden studies niet beschreven, maar er is zeer weinig vertrouwen in de schatting van dit effect vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs. Verder is wetenschappelijk niet duidelijk welke technieken voor invriezen en voor chirurgische transplantatie (inclusief locatie van transplantatieweefsel) de beste kans op herstel van ovariële functie en fertiliteit hebben.

De recente richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) "Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker" (2016) noemt transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel een experimentele behandeling en uitname en invriezen van ovariumweefsel reguliere zorg. Bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk gaan we echter uit van de gehele behandeling (uitnemen, invriezen, transplantatie) en deze kan om bovenstaande redenen niet als effectief worden beschouwd.





## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

In 2007 heeft het Zorginstituut cryopreservatie (invriezen) en transplantatie van ovariumweefsel beoordeeld en geconcludeerd dat deze behandeling op dat moment niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk.<sup>1</sup>

Recent heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) aan het Zorginstituut Nederland gevraagd een advies uit te brengen naar aanleiding van een geschil tussen een verzekerde en haar zorgverzekeraar. Het geschil heeft onder andere betrekking op uitname en cryopreservatie en het eventueel op een later tijdstip transplanteren van ovariumweefsel in het kader van behoud van fertiliteit (vruchtbaarheid) bij een jonge vrouw die een behandeling met chemo- en radiotherapie onderging. De zorgverzekeraar weigert deze behandeling te vergoeden omdat deze niet zou voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Om advies aan de SKGZ uit te brengen over het betreffende geschil heeft Zorginstituut Nederland een systematische review uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling. Op basis hiervan hebben wij beoordeeld of uitname en cryopreservatie en het transplanteren van ovariumweefsel in het kader van behoud van fertiliteit bij een behandeling met gonadotoxische middelen en/of radiotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### 1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag in dit standpunt is of uitname, cryopreservatie<sup>a</sup> en het transplanteren van ovariumweefsel bij een gonadotoxische behandeling voor preservatie van ovariële functie en fertiliteit voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

---

<sup>a</sup> in vervolg van rapport bedoelen we met 'cryopreservatie' zowel de uitname als ook de cryopreservatie zelf. Uitname van ovariumweefsel is immers voorwaarde voor cryopreservatie ervan.



## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van medisch specialistische zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

### 2.1 De procedure in vogelvlucht

#### 2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w.: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.<sup>b</sup>

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

#### 2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging die ook voldoende/groot genoeg is, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).<sup>c</sup>

<sup>b</sup> Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

<sup>c</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/actueel/nieuws/2015/zorginstituut-actualiseert-beoordelingskader>

### 2.1.3

#### *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.<sup>d</sup>

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

---

<sup>d</sup> Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

## 3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

### 3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

#### 3.1.1 *Beschrijving aandoening en (patho)fysiologie*

Bij de behandeling van solide en hematologische maligniteiten, maar ook van benigne systemische aandoeningen (bv. auto-immuunziekten zoals AIHA),<sup>2</sup> wordt gebruik gemaakt van gonadotoxische therapie<sup>e</sup>. Eierstokken (ovaria) zijn potentieel heel gevoelig voor schade door een dergelijke behandeling.<sup>3</sup> De mate van schade is afhankelijk van de specifieke systemische behandeling; bijvoorbeeld het type cystostaticum, de dosering en het regime en bij radiotherapie van het bestralingsveld en de stralingsdosis op de ovaria.<sup>4</sup> Daarnaast spelen ook leeftijd en type primaire maligniteit of aandoening een belangrijke rol (Bijlage 2).

Schade aan de ovaria kan bij vrouwen in de vruchtbare levensfase leiden tot voortijdig verlies van de ovariële functie (premature ovariële insufficiëntie – POI) met als gevolg een vervroegde overgang (premature menopauze) en onvruchtbaarheid. Bij meisjes, die nog niet in de puberteit zijn, kan verlies van ovariële functie leiden tot het uitblijven van de puberteit en onvruchtbaarheid. Langdurige hormoonvervangende therapie kan een deel van de nadelige gevolgen van premature menopauze opvangen, maar niet het verlies van vruchtbaarheid. Radiotherapie op het bekken kan ook leiden tot schade aan de baarmoeder (uterus) waardoor de kans op een voldragen zwangerschap kan afnemen, afhankelijk van de stralingsdosis op de uterus.<sup>3</sup>

#### 3.1.2 *Epidemiologie*

Exacte cijfers over het aantal vrouwen en meisjes dat voor cryopreservatie in aanmerking komt en dat vervolgens daadwerkelijk hiervoor kiest zijn niet bekend. De volgende bronnen geven hiervan een indruk (in absolute aantallen per jaar):

In de richtlijn "Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker" worden voor verschillende maligniteiten het aantal diagnoses per jaar genoemd bij vrouwen in de leeftijdsgroep tussen 18 en 40 jaar en het aantal mensen dat in aanmerking zou komen voor counseling over een interventie gericht op behoud van ovariële functie en fertiliteit.<sup>3</sup> Niet alle oncologische behandelingen zijn vergelijkbaar met betrekking tot gonadotoxische effecten (Bijlage 2), maar op basis van getallen uit de richtlijn zou het jaarlijks gaan om 1650 vrouwen tussen de 18 en 40 jaar. Het percentage patiënten dat in de jaren 2010- 2014 naar een gespecialiseerd centrum doorverwezen werd voor fertiliteitspreservatie komt in verschillende studies uit rond 8,6<sup>5</sup>-10,5%.<sup>6</sup> In de regio Nijmegen werd in 2015 een verwijzingspercentage van 18,5% gevonden en geschat wordt dat het landelijk percentage op dit moment ongeveer 20% is. Na counseling kiest ongeveer 50% van de verwezen patiënten voor een vorm van fertiliteitspreservatie. Slechts 15% hiervan bestaat uit cryopreservatie van ovariumweefsel. Op dit moment gaat het in Nederland om enkele tientallen vrouwen per jaar, maar de verwachting is dat dit aantal gaat toenemen bij betere verwijzing; vooral vanuit de kinderoncologie.<sup>f</sup>

Op basis van de cijfers gepubliceerd in 2015 door de Nederlandse Kankerregistratie

<sup>e</sup> Gonadotoxische therapie kan bekende therapieën, zoals chemotherapie, radiotherapie of therapie met monoklonale antilichamen, omvatten, maar ook onbekende, nog in ontwikkeling zijnde interventies.

<sup>f</sup> Persoonlijke communicatie met dr. I Beerendonk (gynaecoloog, Radboud UMC, Nijmegen). (zie ook bijlage 12.1)

zouden jaarlijks ongeveer 200<sup>g</sup> kinderen mogelijk in aanmerking komen voor cryopreservatie van ovariumweefsel. Vergelijkbare aantallen worden ook aangedragen door de kinderoncologen.<sup>h</sup> De schattingen lopen uiteen van 120 tot 200 patiënten per jaar.

### 3.1.3 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er zijn verschillende gebruikelijke behandelingen voor preservatie van fertiliteit voorafgaand aan gonadotoxische behandelingen, zoals het invriezen van embryo's en vitrificatie van eicellen (oöcyten).<sup>3,7</sup> Ovariopexie bij radiotherapie wordt in een separaat rapport besproken.<sup>i</sup>

Cryopreservatie van oöcyten en embryo's vindt plaats na ovariële hyperstimulatie (en IVF bij embryo's) en is alleen mogelijk bij vrouwen in de fertiele levensfase. Ovariële hyperstimulatie wordt verricht met een hormoonbehandeling die tijd kost. Cryopreservatie van oöcyten en embryo's is derhalve alleen een optie als uitstel van de gonadotoxische behandeling niet nadelig is voor de prognose van de patiënten.<sup>3</sup> Ook is nog niet duidelijk of de ovariële stimulatie zelf bij bepaalde maligniteiten de oncologische prognose nadelig kan beïnvloeden.<sup>3</sup>

### 3.1.4 *Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie*

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is een recente methode voor behoud van fertiliteit. Deze interventie bestaat uit drie onderdelen, die achtereenvolgend op verschillende momenten worden uitgevoerd. De primaire chirurgische ingreep, waarbij het ovariumweefsel wordt verkregen, wordt uitgevoerd voordat gestart wordt met gonadotoxische therapie. Direct aansluitend wordt het ovariumweefsel ingevroren en opgeslagen. In een later stadium wordt het weefsel ontdooid en weer getransplanteerd bij de patiënt.

Het ovariumweefsel wordt verkregen door middel van een laparoscopie ("kijkoperatie") of via een (mini-) laparotomie ("open buik").<sup>8</sup> De operatie kan eventueel worden gecombineerd met een andere chirurgische ingreep (zoals ovariopexie). De hoeveelheid uit te nemen ovariumweefsel (volledig (inclusief vaatsteel) of partieel ovarium (cortexbiopten of strips), alsook de oorsprong van het weefsel (uni- of bilateraal) is mede afhankelijk van het verwachte schadelijke effect van de geplande gonadotoxische behandeling op de vruchtbaarheid en de techniek die wordt gekozen voor latere transplantatie.<sup>3</sup> Een mogelijk nadelig gevolg van het verwijderen van één ovarium is een verhoogde kans op vervroegde menopauze. Dit is niet relevant voor patiënten die slechts een kleine kans hebben op behoud van de ovariële functie door de gonadotoxische behandeling.

Na uitname kan ovariumweefsel op ijs getransporteerd en ingevroren worden met de slow freezing (oftewel langzaam invriezen) techniek<sup>3,8,9</sup>. Invriezen is ook mogelijk door vitrificatie. Wat de beste techniek is wordt nog onderzocht.

De transplantatie van het ovariumweefsel kan zowel orthotoop (in het kleine bekken: op het resterend ovarium of in de peritoneale pocket) als heterotoop (buiten het kleine bekken: bijvoorbeeld in buikwand of onderarm) zijn.<sup>3,8</sup> Het is nog niet duidelijk wat de beste chirurgische techniek en locatie voor transplantatie is met de meeste kans op herstel van ovariële functie en fertiliteit. Hoe lang dit herstel aanhoudt, ook in samenhang met de gekozen techniek voor invriezen en transplantatie, is eveneens nog onderwerp van onderzoek.

Iedere transplantatie wordt vooraf gegaan door analyse van een deel van het ovariumweefsel op de aanwezigheid van eventuele maligne cellen.<sup>3</sup>

<sup>g</sup> <http://cijfersoverkanker.nl/kinderen-en-kanker-55.html>, geraadpleegd 31-5-2016

<sup>h</sup> Persoonlijke communicatie met dr M. van de Wetering (kinderoncoloog EKZ, AMC, Amsterdam).

<sup>i</sup> Ovariopexie (ovariële transpositie) voor behoud van ovariële functie / fertiliteit bij radiotherapie in het bekkengebied. Standpunt Zorginstituut, aug 2016.

Voordeel van deze behandeling is dat geen hormonale stimulatie nodig is.<sup>3,8</sup> Verder komen zowel vrouwen in de fertiele levensfase als prepuberale meisjes hiervoor in aanmerking. Potentiële nadelen zijn de gebruikelijke operatierisico's van (extra) anesthesie en laparoscopie/ laparotomie. Ander mogelijk nadeel is dat transplantatie gepaard kan gaan met een oncologisch risico door (mogelijke) herintroductie van maligne cellen (mede afhankelijk van de primaire maligniteit).<sup>3</sup> Tenslotte is er theoretisch een (zeer) kleine kans dat bij een genetische predispositie op ovariumcarcinoom of door spontane mutatie maligne transformatie van het ovarium optreedt.

### 3.2 Richtlijnen

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft in 2016 een nieuwe versie van de landelijke richtlijn "Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker" uitgebracht.<sup>3</sup> Deze richtlijn heeft alleen betrekking op volwassen vrouwen (vanaf 18 jaar), een internationale richtlijn voor kinderen is in ontwikkeling.<sup>j</sup>

Volgens de richtlijn wordt de transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel als een experimentele behandeling beschouwd, terwijl de techniek van uitnemen, bewaren en invriezen van ovariumweefsel als reguliere zorg wordt gezien. De richtlijn geeft de voor de indicatiestelling van autotransplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel na de behandeling van kanker de volgende inclusie- en exclusiecriteria:

#### Inclusie:

- Kinderwens;
- Leeftijd < 45 jaar;<sup>k</sup>
- POI of hypergonadotrope oligo-amenorroe met een te verwaarlozen kans op het ontstaan van een spontane zwangerschap;
- Ziektevrije periode van ten minste één jaar na laatste therapie bij bewezen complete remissie met goede levensverwachting;
- Afstemming met behandelend oncologisch specialist;
- Informed consent voor de transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel en de follow-up van patiënten en eventuele kinderen, i.v.m. experimentele behandeling.

#### Exclusie:

- Contra-indicatie voor zwangerschap.
- Contra-indicatie voor laparoscopie of laparotomie.
- Micrometastasen/minimal residual disease (MRD) in het ingevroren ovariumweefsel of een grote kans daarop.
- Morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen.

In afwachting van de internationale richtlijn heeft de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) recentelijk een consensus document gepubliceerd<sup>10</sup> waarin transplantatie van ovariumweefsel voor kinderen als experimenteel wordt geduid. In dit document wordt aangegeven, dat bij transplantatie van ovariumweefsel een risico bestaat op re-introductie van tumorweefsel en dat cryopreservatie op zich geen garantie is voor het gebruik van het ovariumweefsel in de toekomst. De auteurs stellen ook dat in de toekomst transplantatie niet meer nodig zou kunnen zijn vanwege de (door)ontwikkeling van nieuwe technieken als in vitro maturatie.

<sup>j</sup> PanCareLIFE will develop guidelines for fertility preservation, and will disseminate widely the results from this project. (voor meer informatie: <http://www.pancarelife.eu/project/>)

<sup>k</sup> Leeftijdsgrens voor vruchtbaarheidsgerelateerde zorg ten laste van het basispakket is jonger dan 43<sup>ste</sup> verjaardag. [https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zijnl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2012/1206-een-leeftijdsgrens-voor- vruchtbaarheidsbehandelingen/1206-een-leeftijdsgrens-voor- vruchtbaarheidsbehandelingen.pdf](https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zijnl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2012/1206-een-leeftijdsgrens-voor- vruchtbaarheidsbehandelingen/1206-een-leeftijdsgrens-voor- vruchtbaarheidsbehandelingen/Een+leeftijdsgrens+voor+vruchtbaarheidsbehandelingen.pdf)

Om deze reden wordt door SKION, als het mogelijk is, bij kinderen de voorkeur gegeven aan cryopreservatie van oöcyten.

### 3.3 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.6).

### 3.4 **Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICOT-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.
- Tijd = minimale follow-up (tijd) waarin de patiënten vervolgd worden.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICO(T).
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend onderzoeksprofiel'.

In samenspraak met de NVOG en Stichting Olijf (netwerk voor vrouwen met gynaecologische kanker en hun omgeving) hebben wij de PICOT voor het huidige standpunt samengesteld. De PICOT geeft kaders aan de literatuurzoekopdracht door het bepalen van de betrokken patiëntenpopulaties voor de gekozen interventie en geeft de cruciale en belangrijke uitkomstmaten weer die beoordeeld worden volgens onze huidige methodiek.

#### 3.4.1 *Vraagstelling*

Wat is de effectiviteit en veiligheid van het uitnemen, invriezen en later (terug) transplanteren van ovariumweefsel ter behoud van fertiliteit en ovariële functie bij vrouwen die een gonadotoxische behandeling ondergaan?

#### 3.4.2 *Patiëntenpopulatie*

Vrouwen in de fertiele fase (of in de fase daarvoor) die behandeling met gonadotoxische medicatie en/of radiotherapie moeten ondergaan die kan leiden tot verlies van ovariële functie en fertiliteit terwijl zij in de toekomst mogelijk een kinderwens hebben.

#### 3.4.3 *Interventie en Comparator*

Het herstel/behoud van ovariële functie en vruchtbaarheid van vrouwen behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie en behandeld met een transplantatie van autoloog ovariumweefsel dient te worden vergeleken met vrouwen behandeld met



chemotherapie en/of radiotherapie waarbij deze transplantatie met autoloog ovariumweefsel niet heeft plaatsgevonden (expectatief beleid).

#### 3.4.4 *Uitkomstmaten*

Cruciale uitkomstmaten zijn:

- Herstel/behoud van ovariële functie (d.w.z. herstel van menstruatie of hormoonspiegels).
- Herstel van fertiliteit: zwangerschappen, geboorte van (gezond) kind.

Belangrijke uitkomstmaten zijn:

- Herintroductie van maligne cellen/metastasen.
- Complicaties ten gevolge van de operatie.

#### 3.4.5 *Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst*

Omdat de klinische relevantiegrenzen niet in de literatuur of de richtlijn worden aangegeven en ook niet met de NVOG en Stichting Olijf zijn vastgesteld, hanteren wij de GRADE default waarden (RR=0,75 of 1,25).

#### 3.4.6 *Minimaal vereiste follow-up periode*

De follow-up duur moet tenminste twee jaar zijn voor alle uitkomstmaten.

#### 3.4.7 *Passend onderzoeksprofiel*

Niet-vergelijkend observationeel onderzoek zal voldoende inzicht geven in de effectiviteit van de behandeling, omdat alleen ovariumtransplantatie verricht wordt indien geen herstel van ovariële functie heeft plaats gevonden.

Een deel van de vrouwen kiest ervoor geen behandeling voor fertiliteitspreservatie met cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel te ondergaan. Zij kunnen dienen als vergelijkend cohort ten opzichte van vrouwen die wel daarvoor kiezen.<sup>5</sup> Vergelijkend observationeel onderzoek (gecorrigeerd voor confounding) lijkt dus haalbaar om de effectiviteit te onderzoeken, maar is strikt genomen niet nodig.

#### 3.4.8 *Zoekstrategie en selectie relevante informatie*

##### 3.4.8.1 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek hebben wij in maart 2016 een literatuursearch gedaan. Wij hebben toen ook gezocht naar standpunten en richtlijnen van andere organisaties en naar lopende klinische studies die betrekking hebben op cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel bij patiënten met maligniteiten. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 4.

##### 3.4.8.2 Resultaten search literatuur

De geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 5. De literatuursearch leverde 44 mogelijk relevante abstracts op, waaronder zes systematische reviews. Vier systematische reviews van meest recente datum werden beoordeeld met de AMSTAR vragenlijst (Bijlage 6). De reviews waren van lage kwaliteit en zijn daarom niet meegenomen in de beoordeling.

Er werden geen gerandomiseerde of andere vergelijkende studies gevonden die overeenkwamen met de PICOT. Daarom werden voor deze beoordeling observationele studies met meer dan 10 patiënten geselecteerd (zie Bijlage 5 en Bijlage 11). Het betreft twee niet-vergelijkende studies (Jensen AK *et al.*, 2015<sup>11</sup>; Dittrich R *et al.*, 2015<sup>12</sup>) en een vergelijkende studie (Silber S *et al.*, 2015<sup>13</sup>), die autologe - met allogene ovariumtransplantatie heeft vergeleken. De vergelijkende behandeling komt niet overeen met de Comparator (C) van onze PICOT en derhalve is alleen de groep die een autologe transplantatie kreeg, meegenomen.

#### Kenmerken van de geselecteerde studies

Jensen *et al.* (2015) onderzochten in een retrospectieve niet-vergelijkende studie bij alle patiënten (n=41) die cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel ondergingen tussen 2003 tot juni 2014 het herstel van ovariële functie, (voldragen) zwangerschappen en recidief maligniteit (zie Bijlage 11). Er was sprake van een heterogene patiëntenpopulatie met betrekking tot de diagnose (zowel diverse primaire maligniteiten als auto-immuun aandoeningen). De gemiddelde leeftijd ten tijde van ovariumuitname was 29,8 jaar (9,5-38,7 jaar) en 32,9 jaar (13,8-43,2 jaar) bij transplantatie. Vijf patiënten hadden ovariële restfunctie voordat ovariumtransplantatie plaats vond. De oncologische behandeling werd niet nader gespecificeerd. De ovariële functie werd aan de hand van hormoonspiegels en herstel van menstruele cyclus bepaald.

Dittrich *et al.* (2015) evalueerden het herstel van hormonale functie, het aantal zwangerschappen en mogelijke relapse van maligniteit na transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel bij 20 patiënten (zie Bijlage 11). De gemiddelde leeftijd was 30,5 jaar (20-37 jaar) bij uitname en 34,2 jaar (23-42 jaar) bij transplantatie van het ovariumweefsel. Patiënten hadden verschillende primaire maligniteiten, waarvoor zij werden behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie. Drie patiënten hadden ovariële restfunctie. Herstel van ovariële functie werd beoordeeld met hormoonspiegels.

Silber *et al.* (2015) vergeleken in een observationele studie herstel van ovariële functie en aantal zwangerschappen na autologe ovariumtransplantatie (n=11) vs. allogene transplantatie (n=11) (zie Bijlage 11). Autologe ovariumtransplantatie werd verricht vanwege diverse primaire maligniteiten of auto-immuun ziekten. Leeftijd ten tijde van de cryopreservatie of op moment van transplantatie werd niet gerapporteerd. Er werden geen gegevens over de specifieke oncologische behandeling gepubliceerd. Alle patiënten hadden premature ovariële insufficiëntie bij de ovariumtransplantatie. Ovariële functie werd bepaald aan de hand van hormoonspiegels en menstruele cyclus.

### **3.5 Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs**

Om de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen en te graderen, gebruiken wij de zogenoemde GRADE-methode. Na het formuleren van de cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, werden de studies voor wat betreft de interne validiteit beoordeeld op risk of bias.

Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn er naast risk of bias nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van het bewijs, imprecisie en publicatie bias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van het bewijs met verschillende niveaus worden verlaagd.

#### **3.5.1 Beoordelen risk of bias**

De kwaliteit van de observationele studies is beoordeeld via een beoordelingslijst ontwikkeld door o.a. het Dutch Cochrane Centre en weergegeven in Bijlage 7.

In alle studies is er sprake van een patiëntenpopulatie die behandeling met chemotherapie met of zonder radiotherapie heeft ondergaan. Het is onduidelijk hoeveel patiënten radiotherapie kregen in de studies van Silber *et al.* en Jensen *et al.* Toevoeging van radiotherapie<sup>4</sup> kan de kans op een voldragen zwangerschap echter verkleinen (zie 3.1.1.).

In de studies van Silber *et al.* en Dittrich *et al.* werd niet expliciet geformuleerd

hoeveel van de getransplanteerde vrouwen een kinderwens hadden. In de analyse is de aanname gedaan dat alle vrouwen in deze twee studies zwanger wilden worden. Dit zou een mogelijke onderschatting van het effect op de uitkomsten zwangerschap en geboren kinderen kunnen geven.

In twee studies (Jensen *et al.*, Dittrich *et al.*) had een aantal patiënten ovariële restfunctie. Bij restfunctie zou de zwangerschap kunnen ontstaan uit het resterende ovarium(weefsel). We schatten echter de kans hierop laag in, omdat een transplantatie werd verricht vanwege uitblijvende zwangerschap of kans op een spontane zwangerschap naar alle waarschijnlijkheid als laag werd ingeschat. Bij de beoordeling van de effectiviteit van transplantatie werd daarom geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met of zonder restfunctie.

In de studies van Jensen *et al.* en Dittrich *et al.* werd gerapporteerd naar welke locaties(s) het ovariumweefsel werd getransplanteerd, hoeveel ovariumweefsel werd getransplanteerd en hoe vaak transplantatie van ovariumweefsel bij patiënten werd herhaald. Silber *et al.* vermeldden hier geen informatie over.

Tenslotte was de follow-up van de studies onduidelijk of onvoldoende.

### 3.5.2 *Uitkomst toepassing GRADE-methode*

De resultaten van de observationele studies zijn, waar mogelijk, gepooled; de mate van kwaliteit per uitkomstmaat is weergegeven in de GRADE-tabel (zie tabel 1).



**Author(s):** Mischa Keizer, Jacqueline Frankema

**Date:** June -2016

**Question:** Cryopreservation and transplantation of ovaria(n tissue) for the preservation of fertility in (prepubertal) women treated with systemic oncologic medicines?

**Bibliography:** Silber *et al.*, 2015 ; Dittrich *et al.*, 2015 ; Jensen *et al.*, 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryopreservation & transplantation	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Herstel van ovariële functie (assessed with: herstel van menses)												
3	observational studies	Not serious	Not serious	Serious <sup>l</sup>	Not serious	Other <sup>m</sup>	70/72 (97%) <sup>n</sup> (CI: 93-100%)	-	-	-	⊕⊕00 VERY LOW	CRITICAL
Zwangerschappen												
3	observational studies	Not serious	Serious <sup>o</sup>	Serious <sup>l</sup>	Not serious	Other <sup>m</sup>	35/60 (58%) (CI: 53%-66%)	-	-	-	⊕000 VERY LOW	CRITICAL
Geboorte van gezond kind												
3	observational studies	Not serious	Serious <sup>o</sup>	Serious <sup>l</sup>	Serious <sup>p</sup>	Other <sup>m</sup>	20/60 (33%) <sup>q</sup> (CI: 26-33%)	-	-	-	⊕000 VERY LOW	CRITICAL
Complicaties (assessed with: Recidief maligniteit door herintroductie kankercellen)												
2	observational studie	Not serious	Not serious	Serious <sup>l</sup>	Serious <sup>p</sup>	Other <sup>m</sup>	0/53 (0%) <sup>r</sup> (0%)	-	-	-	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT

<sup>l</sup> Onvoldoende/onbekende follow-up.

<sup>m</sup> Voor diverse variabelen die effect zouden kunnen hebben op de uitkomsten (zoals restfunctie, aantal transplantaties, overlevingsduur van ovariumweefsel na transplantatie, hoeveelheid getransplanteerd weefsel, methode en locatie van transplantatie) is niet gecorrigeerd.

<sup>n</sup> Eén patiënt had geen herstel van de menses (19/20) zonder verklaring (Dittrich *et al.*, 2015). In studie van Jensen *et al.*, 2015 herstelde de menstruele cyclus niet bij een 37-jarige vrouw.

<sup>o</sup> Er is een hoge graad van variatie van uitkomsten tussen de studies.

<sup>p</sup> Er zijn weinig events waardoor de resultaten snel zouden kunnen veranderen als deze zouden toenemen.

<sup>q</sup> Er was bij 1 patiënt sprake van een eicel-donatie. Deze is niet meegenomen in de analyse (Dittrich *et al.*, 2015.)

<sup>r</sup> Er was bij 3 patiënten sprake van een lokaal recidief van borstkanker, bij 1 patiënt sprake van een Ewing-recidief in de hemi-thorax. Deze lijken geen causaal verband te houden met de transplantatie (Jensen *et al.*, 2015). Eén patiënt in de studie van Dittrich *et al.*, 2015 had een lokaal recidief van borstkanker.

Complicaties (assessed with: Operatieve complicaties)												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0000	IMPORTANT

### 3.5.3 *Cruciale uitkomstmaten*

#### 3.5.3.1 Herstel van ovariële functie

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel na gonadotoxische behandeling bij bijna alle patiënten, namelijk 97% (95% CI: 93-100%), leidt tot herstel van ovariële functie. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege het studiedesign en indirectness.

#### 3.5.3.2 Herstel van fertiliteit: zwangerschappen

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel bij 58% (95% CI: 57-71%) van de patiënten resulteert in tenminste één zwangerschap. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege het studiedesign, inconsistentie tussen de studies en indirectness.

Herstel van fertiliteit: geboorte (gezond) kind

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat ondersteunt dat cryopreservatie en transplantatie kan resulteren in een voldragen zwangerschap. Uiteindelijk heeft 33% (95% CI: 26-33%) van de patiënten tenminste één voldragen zwangerschap met de geboorte van een kind.

Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege het studiedesign, inconsistentie tussen de studies, indirectness en imprecisie.

### 3.5.4 *Belangrijke uitkomstmaten*

#### 3.5.4.1 Herintroductie van maligne cellen

Transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel lijkt niet te leiden tot introductie van maligne cellen en hierdoor metastasen. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege het studiedesign, indirectness en imprecisie door het lage aantal patiënten en gerapporteerde recidieven bij deze ernstige complicatie. In twee van de geselecteerde studies werd relapse van de maligniteit gerapporteerd, maar volgens de auteurs was er sprake van lokale recidieven en is het niet aannemelijk dat deze gerelateerd waren aan de ovariumtransplantatie.

Peri- en postoperatieve complicaties van de behandeling.

In deze studies is niet gerapporteerd over het optreden van peri- en postoperatieve complicaties tijdens de gehele procedure van cryopreservatie én transplantatie van ovariumweefsel, derhalve was geen effectschatting en GRADE beoordeling mogelijk. Jensen *et al.* maakten melding van de afwezigheid van complicaties na de uitname en Dittrich *et al.* rapporteerden geen complicaties na de transplantatie.

Resultaten search (buitenlandse) standpunten en richtlijnen

De wetenschappelijk onderbouwde standpunten en richtlijnen van buitenlandse organisaties betreffende cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel als fertiliteitsbesparende therapie zijn weergegeven in Bijlagen 8 en 9.

De Amerikaanse verzekeraars CIGNA<sup>14</sup>, Anthem<sup>15</sup> en Health Net<sup>16</sup> beschouwen cryopreservatie van ovariumweefsel bij vrouwen en tienermeisjes voorafgaand aan oncologische behandeling als experimenteel.

Diverse internationale richtlijnen geven aan dat cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel als fertiliteitsparende therapie experimenteel is.<sup>17,18,19</sup> Bij enkele richtlijnen wordt wel de kanttekening geplaatst dat in sommige situaties geen andere opties mogelijk zijn<sup>20,21,22</sup> en cryopreservatie overwogen zou moeten

worden.

- 3.5.4.2 Resultaten search lopende klinische studies  
In trialregisters (clinicaltrials.gov en ISRCTN register, geraadpleegd juni 2016) hebben wij met de zoektermen 'ovarian cryopreservation' gezocht naar lopende klinische trials.

Bijlage 10 bevat een overzicht van lopende studies naar de effectiviteit en veiligheid van cryopreservatie van ovariumweefsel en transplantatie. Momenteel lopen er 7 studies, waarbij de gegevens van één studie (NCT00902720) recentelijk niet zijn bijgewerkt. Van de overige zes studies zullen twee observationele studies binnenkort van start gaan (NCT02678910; N=24)( NCT02646384; N=100). De eerste studie bij vrouwen in de leeftijd van 12-41 jaar richt zich op de techniek van het vriezen/dooien van ovarieel weefsel. De tweede studie biedt de mogelijkheid om ovarieel weefsel in te vriezen voor toekomstige transplantatie bij premenarche meisjes. Twee andere studies zijn (NCT01558544; N=100) of zullen binnenkort (NCT02184806.; N=40) stoppen. De belangrijkste uitkomstmaten van deze studies hebben betrekking op het verkrijgen van weefsel, het ontwikkelen van de optimale vries/ontdooitechniek en indien mogelijk het herstel van functie van de ovaria na transplantatie. Veiligheid van transplantatie van ovarieel weefsel is de belangrijkste uitkomstmaat in de studie van Abramson Cancer Center (NCT01870752; N=10). Deze studie onderzoekt de incidentie van adverse events na transplantatie (2 jaar na transplantatie). De studie wordt beëindigd in juni 2018. De laatste studie (NCT01993732; N=15) kijkt naar de lange-termijn effecten en de einddatum van deze studie is december 2041.

### 3.6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij over de effectiviteit kunnen trekken op basis van de beoordeelde literatuur. Het gaat ons, zoals eerder gezegd, om de relatieve effectiviteit. Het komt er op neer dat wij het volgende afwegen: vinden wij de 'netto toevoeging' van de interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

#### 3.6.1 *Bespreking van relevante aspecten*

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is een behandeling die tot doel heeft het behoud van ovariële functie en desgewenst fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen (systemische therapie en/of radiotherapie) voor maligniteiten of benigne aandoeningen die ovariële insufficiëntie kunnen veroorzaken.

Deze behandeling heeft een aantal potentiële voordelen ten opzichte van de standaard fertiliteitsbehoudende behandelingen. Voorafgaande aan de procedure is er geen ovariële stimulatie nodig (zoals bij invriezen van embryo's en oöcyten). Het is de enige mogelijkheid voor prepuberale meisjes om de fertiliteit te behouden. En bovendien geeft deze behandeling geen beperking in aantal kansen op zwangerschap zoals wel het geval is bij cryopreservatie van een vaststaand aantal oöcyten of embryo's.

Voor deze systematische review werden slechts drie niet-vergelijkende studies met meer dan 10 patiënten gevonden.<sup>11,12,13</sup>



### Gunstige en ongunstige effecten

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel resulteerde in de gevonden studies bij bijna alle patiënten, namelijk bij 97% (CI: 93-100%) in herstel van ovariële functie. Daarnaast leidde de behandeling bij een aanzienlijk deel van de patiënten tot herstel van fertiliteit: 58% (CI: 53-66%) raakte zwanger en 33% (CI: 26-33%) kreeg een kind.

Aangezien het om niet-vergelijkende studies gaat, is er geen directe vergelijking met een expectatief beleid mogelijk. De effecten lijken groot, omdat transplantatie van ovariumweefsel in de studies, voor zover beschreven, plaatsvond, indien de kans op spontaan herstel van fertiliteit klein was.

In de gevonden studies ging het om een klein aantal vrouwen en werd nauwelijks in gegaan op de methodiek voor uitname, invriezen en transplantatie. Het is wetenschappelijk nog niet duidelijk wat de beste chirurgische technieken zijn voor uitname en transplantatie van ovariumweefsel. Evenmin is duidelijk wat de meest effectieve methode voor invriezen van dit weefsel is.

Een mogelijk ernstige complicatie van deze behandeling, namelijk herintroductie van maligne cellen bij transplantatie van ovariumweefsel, werd niet beschreven. Operatieve complicaties werden niet beoordeeld voor de gehele procedure zelf, maar werden alleen gerapporteerd na uitname of na transplantatie. Het is waarschijnlijk dat de kans op deze complicaties laag is omdat het gaat om relatief weinig invasieve operaties. Follow-up tijd varieerde in de studies van 6 maanden tot 10 jaar.

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag voor de cruciale uitkomstmaten "herstel van ovariële functie", "zwangerschap" en "geboorte kind" evenals zeer laag voor de belangrijke uitkomstmaat "(her)introductie maligne cellen". Dat betekent dat er zeer weinig vertrouwen is in de gevonden effectschattingen op deze uitkomstmaten.

## 3.6.2

### *Conclusies*

We concluderen dat cryopreservatie en transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel niet als effectieve behandeling kan worden beschouwd voor behoud van de ovariële functie en fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen. Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voldoet niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en kan derhalve niet ten laste worden gebracht van de basisverzekering.

De overwegingen die aan deze conclusie ten grondslag liggen, zijn als volgt:

- Er zijn over transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel slechts drie niet-vergelijkende observationele studies van zeer lage kwaliteit gevonden met een relatief klein aantal geïncludeerde patiënten en onvoldoende of onduidelijke follow-up.
- Voor de cruciale uitkomstmaat "herstel ovariële functie" was de effectschatting weliswaar groot (bij 97% van de patiënten was herstel van functie), evenals voor de cruciale uitkomstmaat "herstel van fertiliteit" (58% raakte zwanger), maar door de zeer lage kwaliteit van bewijs hebben we zeer weinig vertrouwen in deze effectschatting. Wel lijkt aannemelijk dat het gaat om een veelbelovende behandeling.
- Onvoldoende is nog bekend over de ernstige complicatie her-introductie van maligne cellen. In de gevonden studies lijkt het risico op deze belangrijke uitkomstmaat klein te zijn, maar er is zeer weinig vertrouwen in de schatting van het effect vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs.

- Voor zowel de invriestechnieken als de chirurgische technieken en locaties van transplantatie van ovariumweefsel is nog onvoldoende onderzocht welke de beste kans op herstel van ovariële functie en fertiliteit hebben.
- Ook de recent gepubliceerde landelijke richtlijn geeft aan dat transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel een experimentele behandeling is. Het uitnemen, bewaren en invriezen van ovariumweefsel wordt als reguliere zorg gezien. Bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk moeten we uitgaan van de gehele behandeling (uitnemen, invriezen, transplantatie) en we beschouwen deze niet als effectief.

## 4 Beoordelingsproces en standpunt

### 4.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Stichting Leven met Kanker
- Stichting Olijf

#### 4.1.1 *Reacties conceptstandpunt*

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

- NVOG
- Stichting Olijf

In het conceptstandpunt hadden wij de behandeling uitgesplitst in twee fases: "cryopreservatie" én "transplantatie van ovariumweefsel" en concludeerden wij dat alleen transplantatie van ovariumweefsel niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut adviseerde echter de behandeling voor de beoordeling van de effectiviteit als één geheel te beschouwen om reden van consistentie bij de waardering van het gevonden wetenschappelijk bewijs en te concluderen dat deze behandeling in zijn geheel niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut heeft dit advies in het definitieve standpunt overgenomen. Het bij onderstaande partijen geconsulteerde concept standpunt was dus anders dan het uiteindelijke standpunt. Aannemelijk is derhalve dat deze partijen het niet hiermee eens zijn.

De Stichting Leven met Kanker heeft het verzoek van consultatie op het conceptrapport doorgestuurd naar de Stichting Olijf. De conclusie van het conceptrapport wordt ook onderschreven door stichting Olijf (Bijlage 12.2).

De NVOG (Bijlage 12.1) vindt het conceptrapport in het algemeen een zorgvuldig met literatuur onderbouwd document en is het eens met de getrokken conclusies. Wel geven ze aan wat onvolkomenheden te constateren.

We waarderen het uitgebreide en nuttige commentaar van de NVOG en hebben dit verwerkt. Hieronder bespreken we enkele punten meer in detail.

#### Prevalentie en incidentie

De NVOG geeft aan dat in paragraaf 3.1.2. alleen verwezen wordt naar een tabel van gonadotoxiciteit van chemotherapie en dat de tabel van gonadotoxiciteit door radiotherapie buiten beschouwing is gelaten. Daarnaast waren de percentages in het hoofdstuk prevalentie en incidentie niet volledig.

#### *Reactie ZIN*

Hoewel de tabel over gonadotoxiciteit door radiotherapie buiten beschouwing is gelaten, is de incidentie gebaseerd op de gebruikelijke behandeling van de maligniteit en de aanbeveling door de NVOG (zoals gesteld in de richtlijn). De

percentages zijn gecorrigeerd.

#### PICO(T)

De NVOG geeft aan dat voor de follow-up van de fertiliteit een minimale periode van tenminste twee jaar gehanteerd moet worden.

#### Reactie ZIN

De tekst in het rapport was niet in overeenstemming met de geformuleerde en gehanteerde PICO(T). Dit is gecorrigeerd.

#### Beoordeling van literatuur en search van (buitenlandse) standpunten en richtlijnen

De NVOG geeft aan dat hun beoordeling van de systematische review van Bastings *et al.* (2013) volgens de AMSTAR-criteria zou leiden tot een hogere beoordeling en dat dit artikel niet van lage kwaliteit zou zijn. Daarnaast is er sprake van onduidelijkheid waarom er alleen aan Amerikaanse verzekeraars wordt gerefereerd.

#### Reactie ZIN

De gevonden systematische reviews zijn beoordeeld volgens AMSTAR. Hierbij is de review van Bastings negatief beoordeeld op punt 5 t/m 8. Punt 5 is door het aantal gevonden studies (16360) niet realistisch (list of all studies provided) maar hierdoor wel negatief. Punt 6 vraagt om de klinische karakteristieken van de geïnccludeerde studies. Hoewel Bastings *et al.* gedetailleerd inzicht geven in een groot aantal studies (70+), zijn dit niet alle geïnccludeerde studies (289). Wederom is hier sprake van een zeer groot aantal gevonden studies. Punt 7 betreft de beoordeling van de geïnccludeerde studies. Volgens AMSTAR moet de methode hiervoor van tevoren worden aangegeven. Dat was hier niet het geval. Het gebruik van de kwaliteit van de studies bij de formulering en onderbouwing van conclusies (punt 8) was inderdaad te streng beoordeeld. Er is bij de formulering van de conclusies onderbouwd gebruik gemaakt van de studies zoals beschreven in het artikel. Het ontbreken van geïnccludeerde studies is op punt 6 al negatief gescoord. Terwijl in conclusies goed en overwogen gebruik gemaakt wordt van de resultaten en de kwaliteit van diverse, in het artikel beschreven, studies. De AMSTAR is hierop aangepast.

Bij het zoeken naar (buitenlandse) standpunten en richtlijnen wordt niet gezocht naar vergoedingsbesluiten maar naar wetenschappelijke onderbouwde standpunten van verzekeraars.

De volledige reacties van partijen treft u aan in Bijlage 12.

## **4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. Tijdens de bespreking hebben de WAR leden kritische opmerkingen gemaakt over de oorspronkelijke opsplitsing van de behandeling in twee delen: uitname en cryopreservatie vs. transplantatie van ovariumweefsel.

De leden van de WAR adviseren de behandeling als één geheel te zien. Daarmee vervalt de oorspronkelijke positieve conclusie over uitname en cryopreservatie van ovariumweefsel die was gebaseerd op aanwijzingen voor de werkzaamheid van deze techniek op zichzelf. De WAR adviseert de behandeling in zijn geheel te beoordelen op de cruciale uitkomstmaten behoud van ovariële functie en fertiliteit.

Transplantatie van ovariumweefsel is ook in de visie van de WAR leden een veelbelovende behandeling, maar kan niet als effectief beschouwd worden.

De WAR waarschuwde voor de precedentwerking van het loskoppelen van uitname/cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel. Als voorbeeld werd

genoemd dat in geval van hepatocellulair carcinoom er nog geen betrouwbare regeneratietechnieken voor leverweefsel zijn, maar dat het invriezen en opslaan van leverbiopten op basis van de precedentwerking van dit advies ook verzekerde zorg zou kunnen zijn.

De aandachtspunten die de WAR naar voren bracht zijn in de voorbereiding van het conceptstandpunt door ons intern ook geadresseerd. In verband hiermee hebben wij ons opnieuw beraden en – alles afwegende – hebben wij besloten om de behandeling (als totaal) niet te beschouwen als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

#### **4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 - dat uitname, cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie en fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.



## 5 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

### 5.1 Bevoegdheid minister

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>s</sup>

### 5.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.<sup>t</sup>

Onze conclusie is dat onderzoek naar transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De redenen hiervoor zijn als volgt.

Er bestaan op dit moment al een aantal goede (bewezen) alternatieve behandelmethoden waar een deel van de patiëntengroep behandeld mee zou kunnen worden. Voor een selectief aantal patiëntengroepen (prepuberale meisjes, patiënten met contra-indicatie voor ovariële hyperstimulatie etc) zou deze nieuwe interventie een mogelijk alternatief zijn. Het wordt sterk betwijfeld of het haalbaar is om in Nederland binnen de periode van 3,5 jaar een observationeel onderzoek van voldoende omvang en met voldoende follow-up te verrichten en de resultaten hiervan te analyseren.

---

<sup>s</sup> De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut [www.zorginstituut.nl](http://www.zorginstituut.nl)

<sup>t</sup> Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).





## 6 Consequenties voor de praktijk

### 6.1 Ingangdatum standpunt

Dit standpunt is ondertekend door de Raad van bestuur van het Zorginstituut op XX september 2016 en gaat in per voornoemde datum.

### 6.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Voor uitnemen van ovariumweefsel bestaan zorgactiviteiten die voor andere indicaties worden gebruikt. Voor cryopreservatie, bewaren en transplanteren van ovariumweefsel bestaan geen zorgactiviteiten.

### 6.3 Financiële paragraaf

Voor het bepalen van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is gebruik gemaakt van de getallen uit de 'Richtlijn Fertiliteitbehoud bij vrouwen met kanker'<sup>3</sup> en het consensusdocument van SKION.

Het aantal patiënten wordt bepaald door gonadotoxiciteit van de oncologische behandeling als uitgangspunt te nemen, alleen hoog en intermediair risico, gecombineerd met de incidentie en gebaseerd op de aanbevelingen vanuit de richtlijn.<sup>u</sup> Deze aantallen zijn aangevuld met het aantal kinderen. Het betreft hier 1662 volwassen patiënten en 120-200 kinderen.<sup>v</sup>

In de praktijk blijkt dat 20% van de volwassen patiënten doorgestuurd wordt voor advies omtrent preservatie fertiliteit. Hiervan zal de helft kiezen voor een vorm van fertiliteitspreservatie. Op dit moment wordt cryopreservatie in 15% van deze gevallen uitgevoerd.<sup>w</sup> De verwachting is dat het percentage patiënten dat voor deze mogelijkheid zal kiezen in de komende jaren op zou kunnen lopen tot 50% (uptake).<sup>w</sup> Aangezien kinderoncologische behandelingen strikt volgens protocol worden uitgevoerd in een selectief aantal ziekenhuizen schatten we de uptake op 100% (zie ook paragraaf 3.1.2).

Het ovariumweefsel wordt verkregen via een laparoscopie (DBC zorgproduct 972804010<sup>x</sup>). Het gemiddelde gedeclareerde bedrag voor dit zorgproduct bedroeg €3.265 in 2014. Voor de kosten van het transporteren, het beoordelen, het invriezen en het opslaan van ovariumweefsel bestaan voornamelijk geen zorgactiviteiten- of zorgproductcodes. Voor de eenmalige kosten van opslag van ovariumweefsel gaan we uit van zorgactiviteitencode 191127 - 'Vitrificatie en opslag eicellen bij een medische indicatie'. Deze had in 2014 een tarief van €416,27. Voor de beoordeling van het ovariumweefsel gaan we uit van de zorgactiviteitencode 191131 - 'vitrificatie en opslag eicellen bij een medische indicatie, onderzoek eicellen'. Deze kende in 2014 een tarief van €19,70. Hierbij komen eventuele transportkosten bij van €500.<sup>w</sup>

<sup>u</sup> Er is niet gecorrigeerd voor 5-jaars overleving, omdat de kosten vanwege het niet terugplaatsen van ovariumweefsel een minimaal effect zullen hebben op het budget.

<sup>v</sup> Persoonlijke communicatie met dr. M. van de Wetering (kinderoncoloog EKZ, AMC, Amsterdam).

<sup>w</sup> Persoonlijke communicatie met dr. I. Beerendonk (gynaecoloog, Radboud UMC, Nijmegen)

<sup>x</sup> Opendisdata.nl, Nederlandse Zorgautoriteit, 2012-2014, geraadpleegd op 28-06-2016

We gaan voor de kosten van opslag van ovariumweefsel uit van de kosten van de zorgactiviteitcode 191129 – 'Vitrificatie en opslag eicellen bij een medische indicatie, per jaar'. De kosten van deze zorgactiviteit bedroegen €41,76 in 2014.<sup>y</sup> Voor het transplanteren van ovariumweefsel bestaat ook geen zorgproductcode. Het transplanteren van ovariumweefsel zou via een laparoscopische ingreep gaan.

Het ovariumweefsel dient uiteindelijk weer teruggeplaatst te worden nadat de patiënt de gonadotoxische behandeling(en) heeft ondergaan. De kosten van de laparoscopische ingreep worden derhalve twee keer meegenomen.

Op basis van de voorgaande gegevens worden de kosten geschat op:

- aantal volwassen patiënten:
  - minimaal 25 patiënten per jaar ((verwijzing voor fertiliteitspreservatie (20%) \* verwachte keuze voor fertiliteitspreservatie (50%) \* verwachte keuze voor cryopreservatie (15%) \* 1662)
  - maximaal 83 patiënten per jaar ( (verwijzing voor fertiliteitspreservatie (20%) \* verwachte keuze voor fertiliteitspreservatie (50%) \* verwachte keuze voor cryopreservatie (50%) \* 1662)
- aantal kinderen: 120-200

De eventuele kosten worden geschat op:

(aantal patiënten \* (laparoscopie \*2 (uitname en transplanteren) + beoordeling + vitrificatie + transport + opslag)=

- (145-283) \* ((€3.265\*2 ) + €19,70 + €416,27 + €500 + €41.76)
- = minimaal €1.088.621 - maximaal €2.124.688

De kosten van het verkrijgen en de cryopreservatie van ovariumweefsel lopen op van een bedrag tussen €1.088.621 en €2.124.688 per jaar.

Cryopreservatie en (eventuele) transplantatie zal waarschijnlijk geen effect hebben op het eigen risico, omdat bovenstaande behandeling wordt gedaan in het kader van een andere behandeling, waarvan de tarieven ver boven het maximaal eigen risico van €885 (in 2016) per jaar zullen uitkomen. Daarnaast is een mogelijk substitutie-effect niet meegenomen bij de berekening van de budget impact.

Vanwege uitsluiting van het basispakket zullen de totale kosten van "cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel die behandeld worden met gonadotoxische interventies" van maximaal 2.1 miljoen niet ten laste van het Budgettair Kader Zorg (BKZ) worden gebracht.

<sup>y</sup> Tarief Overige Zorgproducten (OVV), DBC informatiesysteem, 2016, geraadpleegd op 07-07-2016

#### **6.4**

##### **Evaluatieparagraaf**

Het Zorginstituut is bereid een herbeoordeling van dit standpunt te doen wanneer nieuwe publicaties daar aanleiding toe geven. In de tussentijd zijn we desgewenst bereid tot contact met de betrokken partijen.

##### **Zorginstituut Nederland**

*Voorzitter Raad van Bestuur*

Arnold Moerkamp



## Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

### Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden;

[...]

### Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

[...]

### Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6,

[...]

Bijlage 2– Risico op amenorroe in vrouwen behandeld met chemotherapie<sup>3</sup>

Mate van risico	Overwegingen vanuit de ASCO-guideline			Overwegingen/aanvullingen vanuit de werkgroep op de ASCO guideline 2013
	Behandeling	Patiënt- en doseringsfactoren	Gebruikelijke toepassing	
Hoog	Alle alkylerende middelen ( <i>zoals, busulfan, melphalan, cyclofosfamide, ifosfamide, lomustine, procarbazine</i> ) in combinatie met totale lichaamsbestraling		Conditioneringschema's voor stamceltransplantatie bij leukemie, lymfomen, myelomen, Ewings sarcoma, neuroblastoom	Ook streptozotocin
	Alle alkylerende middelen in combinatie met bekkenbestraling		Sarcomen, ovariumcarcinoom	In Nederland wordt deze combinatie bij het ovariumcarcinoom niet meer toegepast.
	Totaal cyclofosfamide	5 g/m <sup>2</sup> in vrouwen > 40 jaar 7,5 g/m <sup>2</sup> in vrouwen < 20 jaar	Borstkanker, NHL, Conditioneringschema's voor stamceltransplantatie	
	Schema's die procarbazine bevatten ( <i>MOPP, BEACOPP</i> )	> 3 cycli > 6 cycli	Hodgkin-lymfomen	De studie van Swerdlow (2014), verschenen na de ASCO- guideline, bevestigt dit risico.
	Schema's met temozolomide of BCNU in combinatie met schedelbestraling		Hersentumoren	

<b>Intermediair</b>	Totaal cyclofosfamide	5 g/m <sup>2</sup> in vrouwen 30-40 jaar	Divers, o.a. borstkanker	
	AC gevolgd door paclitaxel of docetaxel		Borstkanker	In de meta-analyse van Zhao (2014) geldt combinatie van anthracyclines met taxanes als hoog risico amenorroe.
	Monoklonale antilichamen (zoals bevacizumab)		Darmkanker, borstkanker, ovariumcarcinoom, NSCLC	Risico op amenorroe na bevacizumab is intermediair, maar de uitkomst op fertiliteit is onbekend Volgens Ruddy (2014) is er wel een associatie met korte termijn amenorroe maar geen associatie lange termijn (18 maanden) in n=124 premenopauzale vrouwen waarvan 76% bevacizumab naast chemotherapie kregen.
	FOLFOX4		Darmkanker	Twee studies laten incidentie van amenorroe zien van resp. 13% en 4,1 % [Cercek 2013, Wan 2015]
	Schema's met cisplatin (zoals BEP)		Cervixcarcinoom, niet-epitheliaal ovariumcarcinoom, blaascarcinoom, hoofd-halstumoren	Volgens Gershenson (2007) is er geen verschil in fertiliteit tussen n=62 patiënten na BEP chemotherapie en controle groep. Volgens Satoh (2015) treedt verlies van ovariële functie bij 0-20% van de patiënten op.
	Schema's voor borstkanker met cyclofosfamide (zoals CMF, FEC, of FAC)	Vrouwen 30-39 jaar	Borstkanker	In de ASCO-guideline is deze groep weggelaten, echter volgens Zhao (2014) en Walshe (2006) is er een risico schatting van ongeveer 35%.
	Schema's voor borstkanker met cyclofosfamide (zoals CMF, FEC, of FAC)	Vrouwen < 30 jaar	Borstkanker	
	Schema's met non-alkylating middelen of lagere doseringen alkylerende middelen (zoals ABVD, CHOP, COP, leukemie schema's)		Hodgkin, NHL, leukemie	De studie van Swerdlow (2014), verschenen na ASCO- guideline, bevestigt dit risico.



	Anthracycline in combinatie met cytarabine		AML	
<b>Zeer laag of geen</b>	Schema's met vincristine		Leukemie, lymfomen, borstkanker, longcarcinoom	
	Radioactief jodium		Schildklier carcinoom	
<b>Onbekend</b>	Monoklonale Antilichamen (zoals <i>cetuximab, panitumumab, trastuzumab, pertuzumab, rituximab</i> )		Hoofd-halstumoren, darmkanker, borstkanker	
	Tyrosine kinase remmers (zoals <i>erlotinib, imatinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, nilotinib, dasatinib</i> )		Niercelcarcinoom, HCC, CML, GIST, pancreascarcinoom	In Nederland is de meeste ervaring met imatinib bij het myeloom, in deze groep is vooralsnog geen grote invloed op de fertiliteit waargenomen (expert opinion).
	mTOR remmers ( <i>everolimus, temsirolimus</i> )		Niercelcarcinoom, borstkanker	Data uit nefrologische transplantatiegeneeskunde laten veranderingen in menstruele cyclus zien die dosis gerelateerd zijn en reversibel worden al langer toegepast in de transplantatiegeneeskunde [Zaza 2013].
	BRAF remmers ( <i>dabrafenib, vemurafenib</i> )		Melanoom	
	Immunotherapie ( <i>ipilimumab, anti PD1/PDL</i> )		Melanoom, longcarcinoom	



### Bijlage 3– PICOT

	Wat is de effectiviteit en veiligheid van het invriezen en later terugtransplanteren van ovariumweefsel ter behoud van fertiliteit en ovariële functie?
P	Vrouwen in de fertiele fase (of in de fase daarvoor) die behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie moeten ondergaan die kan leiden tot verlies van ovariële functie en fertiliteit terwijl zij in de toekomst mogelijk een kindwens hebben.
I	Uitnemen, invriezen en terugplaatsen van ovariumweefsel
C	Expectatief
O	<p><u>Cruciale uitkomstmaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herstel van ovariële functie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herstel van menstruatie</li> <li>○ Bepaling van hormonen van de natuurlijke hormooncyclus</li> </ul> </li> <li>• Herstel van fertiliteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (Natuurlijke/succesvolle) Zwangerschappen</li> <li>○ Geboorte van (gezond) kind</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Belangrijke uitkomstmaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herintroductie van kankercellen</li> <li>• Complicaties ten gevolge van operatie</li> </ul>
T	De follow-up duur moet tenminste twee jaar zijn.



## Bijlage 4– Zoekstrategie search

### Zoekstrategie literatuur

Wij hebben in maart 2016 een literatuursearch gedaan met de zoektermen "ovary/transplantation", "cryopreservation" and "cancer". De exacte zoekstrategie is hieronder beschreven:

"Ovary/transplantation"[Mesh AND "Cryopreservation"[Mesh] AND (cancer\*[tiab] OR neoplasma[mesh] OR malign\*[tiab] OR chemother\*[tiab] OR radiother\*[tiab]) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])

Resultaat: 211 records

"Ovary/transplantation"[Mesh] AND "Cryopreservation"[Mesh] OR ((ovarian\*[tiab] OR ovary[tiab]) AND tissue[tiab] AND cryopreservat\*[tiab]) AND (cancer\*[tiab] OR neoplasms[mesh] OR malign\*[tiab] OR chemother\*[tiab] OR radiother\*[tiab]) AND systematic[sb]

Resultaat: 20 records

((ovarian\*[tiab] OR ovary[tiab]) AND tissue[tiab] AND cryopreservat\*[tiab] AND (cancer\*[tiab] OR neoplasms[mesh] OR malign\*[tiab] OR chemother\*[tiab] OR radiother\*[tiab]) NOT medline[sb])

Resultaat: 78 records.

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode tot maart 2016.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:

- Studies die voldoen aan de PICOT (Bijlage 3)
- Vergelijkende studies die voldoen aan de PICOT
- Case series die voldoen aan de PICOT

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van de literatuur:

- Andere taal dan Nederlands of Engels.
- Niet-systematische reviews, indien op basis van de abstracts geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht.
- Systematische reviews ouder dan vijf jaar.
- Klinische studies waarbij het aantal geïncludeerde, of gerapporteerde patiënten die voldeden aan de PICOT, kleiner was dan 10.

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Als artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

### Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over richtlijnen en standpunten met betrekking tot het behoud van fertiliteit bij vrouwen met kanker: ZIN, KCE, CMS, AETNA, CIGNA, IQWIG, G-BA, LBI, NICE en de HTA-database.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen het behoud van fertiliteit bij vrouwen met kanker: National Guideline Clearinghouse (NGC),

CBO, Artsennet, IQWiQ, AWMF, NICE en GIN.

In het trialregister is met de zoektermen fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker gezocht naar lopende klinische trials.

## Bijlage 5– Beoordeling literatuur

Artikel – systematische reviews <sup>z</sup>	Inclusie	Exclusie, reden/opmerkingen
1. Salama M and Woodruff TK. New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. <i>Cancer Metastasis Rev</i> 2015; 34: 807-22.		AMSTAR-beoordeling lager dan 6.
2. Salama M and Mallmann P. Emergency fertility preservation for female patients with cancer: clinical perspectives. <i>Anticancer Res</i> 2015; 35: 3117-27.		AMSTAR-beoordeling lager dan 6.
3. Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. <i>Hum Reprod Update</i> 2013; 19: 483-506.		AMSTAR-beoordeling lager dan 6.
4. Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. <i>J Assist Reprod Genet</i> 2013; 30: 11-24.		AMSTAR-beoordeling lager dan 6.
5. Bedaiwy MA, El-Nashar SA, El Saman AM, et al. Reproductive outcome after transplantation of ovarian tissue: a systematic review. <i>Hum Reprod</i> 2008; 23: 2709-17.		Niet-recente review.
6. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. <i>Hum Reprod Update</i> 2006; 12: 519-35.		Niet-recente review.

<sup>z</sup> Systematische reviews worden beoordeeld volgens de AMSTAR-methode. Reviews worden geexclueerd als er niet wordt voldaan aan minimaal 6 criteria. Zie ook bijlage 6.

Artikel	Inclusie	Exclusie, reden/opmerkingen
1. Gamzatova Z, Komlichenko E, Kostareva A, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue--effective method of fertility preservation in cancer patients. <i>Gynecol Endocrinol</i> 2014; 30 Suppl 1: 43-7.		Beschrijvende review.
2. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. <i>Fertil Steril</i> 2014; 101: 1237-43.		Consensusstuk.
3. Rodriguez-Wallberg KA and Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. <i>Cancer Manag Res</i> 2014; 6: 105-17.		Consensusstuk.
4. Donnez J and Dolmans MM. Fertility preservation in women. <i>Nat Rev Endocrinol</i> 2013; 9: 735-49.		Beschrijvende review
5. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. <i>Fertil Steril</i> 2013; 99: 1503-13.		Beschrijvende review.
6. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. <i>Fertil Steril</i> 2013; 99: 1514-22.		Beschrijvende review gebaseerd op dierexperimentele studies.
7. Salama M, Winkler K, Murach KF, et al. Female fertility loss and preservation: threats and opportunities. <i>Ann Oncol</i> 2013; 24: 598-608.		Beschrijvende review.
8. Detti L, Martin DC, Williams LJ. Applicability of adult techniques for ovarian preservation to childhood cancer patients. <i>J Assist Reprod Genet</i> 2012; 29: 985-95.		Beschrijvende review.
9. Andersen CY, Silber SJ, Bergholdt SH, et al. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: case reports. <i>Reprod Biomed Online</i> 2012; 25: 128-32.		N=3.
10. Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevade S, et al. Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. <i>Fertil Steril</i> 2012; 97: 1260-8.		Beschrijvende review.
11. Donnez J and Dolmans MM. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. <i>Clin Obstet Gynecol</i> 2010;		Beschrijvende review



53: 787-96.		
12. von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. Eur J Cancer 2009; 45: 1547-53.		Beschrijvende review
13. Jeruss JS and Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. N Engl J Med 2009; 360: 902-11.		Beschrijvende review.
14. Huser M, Crha I, Hudecek R, et al. Ovarian tissue cryopreservation--new opportunity to preserve fertility in female cancer patients. Eur J Gynaecol Oncol 2007; 28: 249-55.		N=5
15. Mary E, Mary E, Rafael C, et al. Female fertility preservation: a clinical perspective. Minerva Ginecol 2016; aheadofprint feb 5.		Beschrijvende review.
16. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Hum Reprod 2015; 30: 2838-45.	X	N=41
17. Tanbo T, Greggains G, Storeng R, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease - the first Norwegian results. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94: 937-41.		N=2.
18. Donnez J and Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet 2015; 32: 1167-70.		Beschrijvende review.
19. Silber S, Pineda J, Lenahan K, et al. Fresh and cryopreserved ovary transplantation and resting follicle recruitment. Reprod Biomed Online 2015; 30: 643-50.	X	N=11
20. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. Fertil Steril 2015; 103: 462-8.	X	N=20
21. Macklon KT, Jensen AK, Loft A, et al. Treatment history and outcome of 24		N=2. Beschrijvende review.

deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. J Assist Reprod Genet 2014; 31: 1557-64.		
22. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. Hum Reprod 2014; 29: 1931-40.		N=8.
23. Luyckx V, Durant JF, Camboni A, et al. Is transplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with advanced-stage breast cancer safe? A pilot study. J Assist Reprod Genet 2013; 30: 1289-99.		Dierexperimentele studie.
24. Waimey KE, Duncan FE, Su HI, et al. Future Directions in Oncofertility and Fertility Preservation: A Report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference. J Adolesc Young Adult Oncol 2013; 2: 25-30.		Samenvatting van conferentie.
25. Kim SS. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. J Assist Reprod Genet 2012; 29: 489-93.		N=5.
26. Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M, et al. Cryopreservation of ovarian tissue in pediatric patients. Obstet Gynecol Int 2012; 2012: 910698.		Geen relevante uitkomstmaten.
27. Bockstaele L, Tsepelidis S, Dechene J, et al. Safety of ovarian tissue autotransplantation for cancer patients. Obstet Gynecol Int 2012; 2012: 495142.		Beschrijvende review.
28. Stern CJ, Toledo MG, Hale LG, et al. The first Australian experience of heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue: evidence of establishment of normal ovarian function. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011; 51: 268-75.		N=1
29. Janse F, Donnez J, Anckaert E, et al. Limited value of ovarian function markers following orthotopic transplantation of ovarian tissue after gonadotoxic treatment. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1136-44.		N=7
30. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, et al. Autotransplantation of cryopreserved		Resultaten al meegenomen in Jensen

ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. <i>Fertil Steril</i> 2011; 95: 695-701.		AK, Kristensen SG <i>et al.</i> , 2015.
31. Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. <i>Ann Med</i> 2011; 43: 437-50.		Beschrijvende review.
32. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. <i>Int J Gynecol Pathol</i> 2010; 29: 19-23.		Histologisch onderzoek.
33. Dolmans MM, Donnez J, Camboni A, et al. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. <i>Hum Reprod</i> 2009; 24: 2778-87.		N=9.
34. Kim SS, Lee WS, Chung MK, et al. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. <i>Fertil Steril</i> 2009; 91: 2349-54.		N=4. Resultaten al meegenomen in Kim SS, 2012.
35. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. <i>Hum Reprod</i> 2008; 23: 2266-72.		N=6.
36. Meirrow D, Hardan I, Dor J, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. <i>Hum Reprod</i> 2008; 23: 1007-13.		Histologisch onderzoek.
37. Donnez J, Squifflet J, Van Eyck AS, et al. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. <i>Reprod Biomed Online</i> 2008; 16: 694-704.		N=5. Patiënten zijn ook geïncludeerd in Janse <i>et al.</i> , 2011.
38. Schmidt KLT, Andersen CY, Loft A, et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. <i>Hum Reprod</i> 2005; 20: 3539-46.		N=3.



## Bijlage 6 – AMSTAR beoordeling systematische reviews

AMSTAR kwaliteitsbeoordeling systematische reviews	Salama M and Woodruff TK, 2015	Salama M and Mallmann P, 2015	Bastings L, Beerendonk CCM <i>et al.</i> 2013	Rosendahl M, Greve T <i>et al.</i> 2013
Item				
1. Was an "a priori" design provided?	Nee	Ja	Ja	Ja
2. Was there duplicate study selection and data extraction?	Nee <sup>aa</sup>	Nee	Ja	Ja
3. Was a comprehensive literature search performed?	Nee <sup>bb</sup>	Nee <sup>bb</sup>	Ja	Ja
4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion?	Ja <sup>cc</sup>	Nee	Ja	Nee
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	Nee	Nee	Nee	Nee
6. Were the characteristics of the included studies provided?	Nee	Nee	Nee	Nee
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Nee	Nee	Nee	Nee <sup>dd</sup>
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Nee	Nee	Ja	Nee

<sup>aa</sup> Niet gespecificeerd.

<sup>bb</sup> Er werd enkel gezocht in pubmed, en geen andere database.

<sup>cc</sup> Niet gespecificeerd hoe deze grijze literatuur gevonden werd.

<sup>dd</sup> Er wordt aangegeven dat de data beoordeeld is volgens de GRADE-methodiek; dit is echter niet inzichtelijk gemaakt.



## Bijlage 7 – Beoordeling kwaliteit observationele studies

	<b>Jensen AK, (2015)</b>	<b>Dittrich R, (2015)</b>	<b>Silber S, (2011)</b>
	Retrospectief cohort studie	Retrospectief cohort studie	Prospectief vergelijkende studie <sup>ee</sup>
1. Is/zijn de onderzoeksgroep(en) duidelijk gedefinieerd?	Ja	Ja <sup>ff</sup>	Ja
2. Was de selectie van patiënten voor het onderzoek valide?	Ja	Nee <sup>gg</sup>	Ja
3. Is de blootstelling (interventie) duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling hiervan adequaat?	Ja	Ja	Ja
4. Is de uitkomst duidelijk gedefinieerd en is de methode voor de beoordeling van de uitkomst adequaat?	Ja	Ja	Ja
5. Werden de blootstelling en uitkomsten onafhankelijk (blind) van elkaar beoordeeld?	Ja	Ja	Ja
6. Is er een voldoende lange follow-up?	Nee <sup>hh</sup>	Onduidelijk <sup>ii</sup>	Nee <sup>jj</sup>
7. Kan selectieve loss-to-follow-up voldoende worden uitgesloten?	Ja	Ja	Ja
8. Werd in het ontwerp van de studie of in de analyse rekening gehouden met de belangrijkste confounders/prognostische factoren?	Ja/Nee <sup>kk</sup>	Ja/Nee <sup>kk</sup>	Ja/Nee <sup>kk</sup>

<sup>ee</sup> Omdat er sprake is van een vergelijkende studie tussen 'allogransplantatie (fresh)' en 'autotransplantatie (cryopreservatie)' is alleen de laatste arm meegenomen in de analyse. Deze studie is daarom beoordeeld als een observationele studie.

<sup>ff</sup> De leeftijdsgroep van de geïncludeerde patiënten was onduidelijk.

<sup>gg</sup> Er is niet gespecificeerd hoe de selectie van de patiënten heeft plaatsgevonden.

<sup>hh</sup> De follow-up is tussen de 6 mnd (n=20) en meer dan 10 jaar (n=3), maar zou minimaal twee jaar moeten zijn.

<sup>ii</sup> Er is niet gespecificeerd hoe lang de follow-up was

<sup>jj</sup> De follow-up is tussen de 306 dagen en 1155 dagen, met een gemiddelde van 537 dagen. (3/11 FU < 1 jaar, 8/11 FU > 1 jaar).

<sup>kk</sup> De patiëntenpopulatie is een heterogene groep met patiënten die ook behandeld werden met radiotherapie. Radiotherapie kan als confounder werken voor de uitkomstmaat "geboorte (gezond) kind".





## Bijlage 8 - Overzicht van standpunten

<b>Organisatie</b>	<b>Omschrijving</b>	<b>Standpunt</b>	<b>Datum</b>
CIGNA <sup>14</sup>	Infertility Services	Cigna does not cover ANY of the following infertility services or tests because they are considered experimental, investigational, or unproven: - cryopreservation, storage, and thawing of ovarian and testicular reproductive tissue	2016
Anthem <sup>15</sup>	Cryopreservation of Oocytes or Ovarian Tissue	Cryopreservation of ovarian tissue is considered investigational and not medically necessary as treatment for anticipated infertility.	2016
Health Net <sup>16</sup>	Fertility Preservation in Cancer Patients	Health Net, Inc. considers any of the following procedures investigational for women and adolescent girls prior to commencing chemotherapy or radiotherapy that is likely to affect fertility: - Ovarian tissue cryopreservation and transplantation procedures	2015



## Bijlage 9 - Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Titel	Richtlijn	Datum
Clinical oncology society of australia <sup>20</sup>	Fertility preservation for AYAs diagnosed with cancer: Guidance for health professionals	Ovarian tissue cryopreservation is an investigational technique. For young women at high risk of ovarian failure, or for whom other options may not be suitable, ovarian tissue storage may be considered.	2016
IKNL/NVOG <sup>3</sup>	Richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker	Deze technieken (invriezen van embryo's, eicellen of ovariumweefsel met het oog op behoud van de vrouwelijke vruchtbaarheid) worden inmiddels door de betrokken beroepsgroepen beschouwd als onderdeel van de reguliere zorg, maar hebben wel - omdat bij hun introductie de stap van wetenschappelijk onderzoek met mensen is overgeslagen - een experimenteel of innovatief karakter. Het invriezen van ovariumweefsel wordt door de beroepsgroepen niet beschouwd als wetenschappelijk onderzoek, maar als een vorm van experimentele behandeling. Overigens: de techniek van het uitnemen, bewaren en invriezen van ovariumweefsel is weliswaar op zichzelf geen wetenschappelijk onderzoek, het terugplaatsen ervan is dat wel.	2016
Fertility Preservation Working Group <sup>17</sup>	Fertility Preservation for People with Cancer: A New Zealand Guideline	Ovarian tissue cryopreservation and storage is an investigational procedure.	2014
NICE <sup>23</sup>	Fertility problems: assessment and treatment	Ovarian cryopreservation not discussed.	2013
ASCO <sup>18</sup> (American Society of Clinical Oncology)	Recommendations on fertility preservation in cancer patients	Inform patients that other methods (eg, ovarian tissue cryopreservation, which does not require sexual maturity, for the purpose of future transplantation) are still experimental.	2014

SIGN <sup>21</sup> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Long term follow up of survivors of childhood cancer	Cryopreservation of ovarian tissue (within the context of a clinical trial) should be considered in girls at high risk of premature ovarian insufficiency.	2013
ESMO <sup>22</sup> (European Society for Medical Oncology)	Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	The procedure [Freezing of ovarian tissue] implies two surgical interventions and around 28 pregnancies have been reported so far. It is still considered experimental, but remains a unique option for young girls with cancer.	2013
AAP <sup>19</sup> (American Academy of Pediatrics)	Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer	Ovarian-tissue cryopreservation is a process in which normal, functioning ovarian tissue is excised from the ovary and stored cryogenically. Currently, this technique is available only in certain parts of the United States as an experimental protocol until more can be learned about its safety and efficacy.	2008
Royal College of Physicians <sup>24</sup>	The effects of cancer treatment on reproductive functions	Potential future directions for preservation of fertility but more research is needed.	2007

## Bijlage 10 – Lopende klinische studies

Cryopreservation of Ovarian Tissue for potential in vitro maturation or autologous transplantation. NCT01558544

This study is currently recruiting participants.

Sponsor: Weill Medical College of Cornell University  
Conditions: Cancer, risk of premature ovarian failure, fertility preservation.  
Intervention: Procedure: surgery to remove ovaries or high dose chemotherapy oophorectomy to remove a disease ovary.  
Phase: Not provided  
Number Enrolled: Estimated 100 (exact number not provided.)  
Study Design: Allocation:  
Endpoint Classification: Safety/Efficacy study  
Intervention Model: Single group Assignment  
Masking: Open label  
Primary Purpose: Not provided.  
Start Date: April 1997  
Completion Date: December 2015  
Primary Outcome Measure: Cryopreservation of ovarian tissue for potential in vitro maturation or autologous transplantation. (time frame: 6-12months post-surgery, hormone testing will be performed to test ovarian function).

Ovarian Tissue Cryopreservation As A Means Of Preserving Ovarian Function in Females Undergoing Therapeutic Procedures That Will Potentially Lead To The Irreversible Loss of Ovarian Function. NCT01993732

This study is ongoing currently recruiting participants.

Sponsor: Medical College of Wisconsin  
Conditions: Cancer, effects of chemotherapy, unspecified complication of bone marrow transplant, auto immune disease.  
Intervention: Procedure: Retrieval and cryopreservation. After treatment the cryopreserved ovarian tissue can be thawed and auto-transplanted and ovarian function resumed.  
Phase: Not provided  
Number Enrolled: 15  
Study Design: Allocation:  
Endpoint Classification: Efficacy study  
Intervention Model: Single group Assignment  
Masking: Open label  
Primary Purpose: Prevention.  
Start Date: October 2003  
Completion Date: December 2041  
Primary Outcome Measure: Return of hormones produced by the ovarian tissue [Time Frame: 3 months after re-implantation].

Ovarian Tissue Freezing For Fertility Preservation In Women Facing A Fertility Threatening Medical Diagnosis Or Treatment Regimen: A Study By The National Physicians Cooperative of the Oncofertility Consortium At Northwestern University. NCT02678910.

This study is not yet open for participant recruitment.

Sponsor: Leslie A. Appiah, 859-323-5410  
Conditions: Cancer, hematologic disorder, rheumatological disorder, infertility  
Intervention: Procedure: ovarian cryopreservation.  
Phase: Not provided  
Number Enrolled: Estimated 24  
Study Design: Allocation:  
Endpoint Classification: Efficacy study  
Intervention Model: Single Group assignment  
Masking: Open label  
Primary Purpose: Basic Science  
Start Date: February 2016  
Completion Date: January 2021  
Primary Outcome Measure: Number of subjects who elect to have ovarian tissue cryopreservation in one year. [ Time Frame: 1 year from IRB protocol approval and study open date ]

Ovarian Tissue Freezing For Fertility Preservation In Girls Facing A Fertility Threatening Medical Diagnosis Or Treatment Regimen: A Study By The National Physicians Cooperative of the Oncofertility Consortium At Northwestern University. NCT02646384.

This study is not yet open for participant recruitment.

Sponsor: Mayo Clinic  
Conditions: Cancer  
Intervention: Procedure: ovarian tissue cryopreservation,  
Phase: Not provided  
Number Enrolled: Estimated 100.  
Study Design: Allocation:  
Endpoint Classification:  
Intervention Model: Single Group Assignment  
Masking: Open Label  
Primary Purpose: Treatment.  
Start Date: June 2016  
Completion Date: January 2020  
Primary Outcome Measure: Efficacy of fertility preservation [Time Frame: 10-20 years] to determine the rate of pregnancy and live birth after transplantation of cryopreserved ovarian tissue.

Ovarian Tissue Freezing For Fertility Preservation In Women Facing A Fertility Threatening Medical Diagnosis Or Treatment Regimen: A Study By The National Physicians Cooperative of the Oncofertility Consortium At Northwestern University. NCT00902720.

This study is recruiting (but information has not been verified recently).

Sponsor: Oregon Health and Science University

Conditions: Malignancy, fertility  
Intervention: Other: Tissue sample storage  
Phase: Phase 4  
Number Enrolled: 25.  
Study Design: Allocation:  
Endpoint Classification: Efficacy sstudy  
Intervention Model: Single Group Assignment  
Masking: Open Label  
Primary Purpose: Supportive care.  
Start Date: May 2009  
Completion Date: December 2013  
Primary Outcome Measure: This study will provide a pool of research ovarian tissue to use to develop and test methods to expand the range of fertility preservation options available to female cancer patients.

Autograft of Human Ovarian Tissue: Efficiency and Safety Evaluation.  
NCT02184806.

This study is currently recruiting participants.

Sponsor: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Conditions: Ovarian tissue transplantation  
Intervention: Orthotopic graft versus heterotopic graft  
Phase: Not provided.  
Number Enrolled: 40.  
Study Design: Allocation: non-randomized  
Endpoint Classification: Safety/Efficacy sstudy  
Intervention Model: Parallel Assignment  
Masking: Open Label  
Primary Purpose: Treatment.  
Start Date: June 2010  
Completion Date: June 2016  
Primary Outcome Measure: •Biological (FSH, LH, E2 and AMH) changes from graft until the recovery of ovarian function [ Time Frame: every month after graft, up to 18 months ] [ Designated as safety issue: No ] FSH, LH, E2 and AMH follow up every month after graft until the recovery of ovarian function, up to 18 months.  
•Radiological (ultrasonography and MRI) changes in ovarian imaging from graft until the recovery of ovarian function [ Time Frame: every month after graft, up to 18 months ] [ Designated as safety issue: No ] Radiological (only ultrasonography the first 3 months and after ultrasonography and MRI) follow up every month after graft until the recovery of ovarian function, up to 18 months.

Autologous Orthotopic Transplantation of Previously Cryopreserved Ovarian Tissue.  
NCT01870752.

This study is currently recruiting participants.

Sponsor: Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania

Conditions:	Infertile Females or Females With Ovarian Insufficiency
Intervention:	radiation: chemotherapy
Phase:	Not provided.
Number Enrolled:	10.
Study Design:	Allocation: Endpoint Classification: Intervention Model: Masking: Primary Purpose: Treatment.
Start Date:	June 2013
Completion Date:	June 2018
Primary Outcome Measure:	Number of Adverse Events [Time Frame: 2 years].



## Bijlage 11 – Overzicht kenmerken studie

Eerste auteur, jaar van publicatie, type onderzoek	Inclusiecriteria, aantal patiënten, leeftijd bij cryopreservatie, leeftijd bij eerste transplantatie (Tx)	Interventie <sup>ll</sup> , follow-up, aantal transplantaties (Tx)	Uitkomst: herstel ovariële functie (herstel menstruatie, hormoonspiegel LH/FSH)	Uitkomst: zwangerschap <sup>mm</sup>	Uitkomst: geboorte van (gezond) kind <sup>nn</sup>	Uitkomst: herintroductie maligne cellen	Uitkomst: complicaties	Commentaar
<b>Jensen AK, (2015)</b> , niet-vergelijkende observationele studie	Patiënten die behandeld werden met chemotherapie en/of radiotherapie, <sup>oo</sup> N=41  Cryopreservatie: 29,8jr (range 9,5-38,7jr). Slow freezing.  Tx: 32,9jr (range	Autograft Tx na cryopreservatie,  Follow-up: [6 mnd – 10jr]  Aantal Tx: N=30/41: 1 Tx (45% van ovarium) N=11/41: 2 Tx (36%) N=1/41: (3 Tx)  Locatie Tx: N=15/41 resterend ovarium N=14/41 resterend	FSH en LH herstelden tot normaal: 4-5 mnd post-Tx.  Menstruatiecyclus: N=40/41. <sup>pp</sup>  Duur: < 1 jr - >10jr  Bij 1 kind inductie puberteit.	In N=21/32 <sup>qq</sup> minimaal één positieve zwangerschapstest.  N=3 abortus: 1 PPROM in 19 <sup>e</sup> week en 2 abortus provocatus. N=8 spontane abortus in eerste trimester	N=10/32. <sup>rr</sup>  In totaal 13 kinderen geboren bij 10 vrouwen.	N=0/33  2 patiënten lokaal recidief mamma, 1 patiënt hemithorax (Ewing sarcoma).  Geen maligne ontwikkeling Tx.	Geen complicaties bij uitname.  Overige complicaties niet gerapporteerd	Bij N=5 ovariële restfunctie. Bij alle 5 voldragen zwangerschap. Onduidelijk wat de rol van de ovariële restfunctie hierbij is.  Behandeling onduidelijk. <sup>ss</sup>

<sup>ll</sup> Hierbij is de interventie van autograft transplantatie onafhankelijk van de methode van invriezen en onafhankelijk van de lokatie van het terugplaatsen.

<sup>mm</sup> Hierbij is zwangerschap ongeacht de methode van conceptie (natuurlijk, IVF, ICSI etc).

<sup>nn</sup> Hierbij is alleen de geboorte van het eerste kind geteld.

<sup>oo</sup> Dit kan zowel in het kader van een oncologische behandeling als van auto-immuunaandoeningen.

<sup>pp</sup> Vijf patiënten hadden op het moment van transplantatie ovarieele restfunctie

<sup>qq</sup> 6 patiënten hadden geen zwangerschapswens, 2 patiënten hadden een hysterectomie ondergaan, een patiënt was prepuberaal. Deze zijn buiten de analyse gehouden.

<sup>rr</sup> Er is sprake van een derde trimester zwangerschap. Deze is niet meegenomen in de analyse.

<sup>ss</sup> Onduidelijk is of patiënten chemotherapie met radiotherapie of alleen chemotherapie hebben gekregen.

	13,8-43,2jr)	ovarium + peritoneale pocket N=5/41 peritoneale pocket N=3/41 resterend ovarium + peritoneale pocket buikwand N=1/41 buikwand						
<b>Silber S, (2015)</b> , niet-vergelijkende observationele studie	Patiënten die behandeld werden met chemotherapie en/of radiotherapie, N=11  Cryopreservatie: Leeftijd onbekend. Slow freezing N=1, Vitrificatie N=10.  Tx: Leeftijd onbekend	Autograft Tx na cryopreservatie,  Follow-up: N=3 < 1jr, N=8 > 1jr	FSH herstelde zich naar normaal: 150 dagen.  Menstruatiecyclus: N=11/11 (binnen 130-170 dagen).  Gemiddelde duur: 537 dagen (range 306-1155 dagen)	In N=7/8 <sup>tt</sup> spontane zwangerschap.  N=1 spontane abortus.	N=6/8.	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Vergelijkende studie waarin allograft met autograft werd vergeleken. Alleen autograft (gecryopreserveerd) meegenomen in de analyse.  Behandeling onbekend. <sup>ss</sup>  Mogelijke kinderwens niet gespecificeerd.
<b>Dittrich R, (2015)</b> , niet-vergelijkende observationele studie	Patiënten die behandeld werden met chemotherapie en/of radiotherapie, <sup>uu</sup> N=20	Autograft Tx na cryopreservatie.  Follow-up: ?  Aantal Tx: N=14/20 1 Tx (20%)	FSH en E2 herstelden naar normaal: 3-6 mnd.  Menstruatiecyclus: N=16/17 <sup>vv</sup>  Gemiddelde duur: 1,7 jr (tot	In N=7/20 zwangerschap (6x spontaan, 1x IVF).  N=1 spontane abortus.	N=4/20 <sup>ww</sup>	N=0/20  1 patient lokaal recidief mamma.	Geen complicaties tijdens transplantatie.  Overige complicaties	Bij N=3 ovariële restfunctie, bij 2 voldragen zwangerschap.  Geen zwangerschappen na

<sup>tt</sup> Patiënten met een follow-up korter dan een jaar waren niet meegenomen in de analyse van spontane zwangerschappen.

<sup>uu</sup> Dit betroffen allemaal patiënten met een maligniteit.

<sup>vv</sup> Drie patiënten hadden op het moment van transplantatie ovariële restfunctie.

<sup>ww</sup> Twee patiënten waren nog zwanger op het moment van publicatie.

	<p>Cryopreservatie: 30,5jr (range 20-37jr). Slow freezing.</p> <p>Tx: 34,2jr (range 27-42jr)</p>	<p>N=4/20 2 Tx N=2/20 3 Tx</p> <p>Locatie Tx: N=16/20 bekkenwand N=4/20 bekkenwand en resterend ovarium</p>	62 maanden)					<p>niet gerapporteerd.</p>	<p>radiotherapie. Mogelijke kinderwens is niet gespecificeerd.</p>
--	--	---	-------------	--	--	--	--	--------------------------------	--



## Bijlage 12 – Reacties van de partijen

### 12.1 Reactie van de NVOG

#### **Reactie op Concept rapport Cryopreservatie en terugplaatsing van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie / fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen**

Contactpersoon: Mw dr CCM Beerendonk, gynaecoloog Voortplantingsgeneeskunde Namens Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie (NNF, momenteel SIG (Speciale Interesse Groep) Fertiliteitspreservatie van NVOG)  
Nijmegen, 28-7-2016

#### **Algemeen**

In het algemeen is het concept rapport een zorgvuldig met literatuur onderbouwd document. Ik constateer wel wat onvolkomenheden, zoals hieronder gespecificeerd. Verder volgt mijn inziens geen logisch advies ten aanzien van de toelating tot het basispakket, uitgaande van de conclusies zoals door u geformuleerd in 3.6.2.

#### **Specifiek**

**Ad 3.1.1** Beschrijving aandoening en (patho)fysiologie – 2<sup>e</sup> alinea:

- 2<sup>e</sup> zin: 'uitgestelde puberteit' moet 'uitblijven van de puberteit' zijn.
- Laatste zin: het is erg onwaarschijnlijk dat de ovariële functie nog intact is bij schade aan de uterus, tenzij de ovaria buiten het bestralingsveld zijn verplaatst.

**Ad 3.1.2** Prevalentie en incidentie – 2<sup>e</sup> alinea:

Hier wordt verwezen naar bijlage 2 waarin alleen de tabel voor gonadotoxiciteit van chemotherapie (en hier en daar radiotherapie indien bekende combinatie) vermeld wordt, de tabel waarin gonadotoxiciteit van radiotherapie vermeld staat wordt niet betrokken. Toch ligt hierin ook regelmatig een indicatie voor cryopreservatie van ovariumweefsel wanneer transpositie van een ovarium geen optie is of icm transpositie van één ovarium (en dus cryopreservatie van het andere ovarium).

Laatste zin van deze alinea:

In 2015 was het verwijzingspercentage voor counseling over fertiliteitspreservatie in de regio van het Radboudumc 18.5%, uitgaande van een gelijke incidentie van relevante kankers bij vrouwen in de vruchtbare levensfase in de regio (eerder 10% in 2011). Ik schat het percentage in heel Nederland daarom nu op gemiddeld  $\pm$  20% (als de awareness in West-Nederland hoger is). De helft van deze verwezen vrouwen kiest na counseling voor een vorm van fertiliteitspreservatie. Slechts 15% van alle uitgevoerde vormen van fertiliteitspreservatie bestaat uit cryopreservatie van ovariumweefsel. Dus **niet** 50% van de verwezen vrouwen maken gebruik van cryopreservatie van ovariumweefsel.

Wel bestaat de indruk dat beter verwezen wordt naarmate de kans op onvruchtbaarheid groter is en in die situatie bestaat vaker een indicatie voor cryopreservatie van ovariumweefsel. Deze groep vrouwen en meisjes zal ook sneller geneigd zijn om van deze mogelijkheid gebruik te maken (schatting 50% bij de vrouwen die een indicatie voor cryopreservatie van ovariumweefsel hebben). Het gaat in Nederland dus bij volwassen vrouwen om hooguit enkele tientallen per jaar die voor cryopreservatie van ovariumweefsel kiezen. De grootste toename is te verwachten

vanuit de kinderoncologie. De awareness over de opties van fertiliteitspreservatie bij de oncologisch behandelaren loopt daar achter ten opzichte van de awareness van de oncologisch behandelaren van volwassen vrouwen. Met de centralisatie van deze zorg en de publicatie van het SKION consensus document over fertiliteitspreservatie bij meisjes met kanker breidt de kennis over fertiliteitspreservatie zich uit en is de verwachting dat het aantal verwijzingen toeneemt.

#### **Ad 3.1.3** Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Halverwege wordt gesuggereerd dat ovariële hyperstimulatie 2-6 weken zou duren, echter met aangepaste stimulatieprotocollen is dat nu 2-4 weken.

Een-na-laatste zin: ovariële stimulatie wordt wel uitgevoerd bij borstkanker (belangrijkste indicatie zelfs) maar heeft mogelijk negatieve effecten op de kanker (of recidief kans). Hier loopt in Nederland een studie naar, de zogenaamde STIM-trial, waarin gerandomiseerd wordt tussen een drietal alternatieve stimulatie schemata.

Laatste zin: voor het invriezen van oöcyten is juist geen mannelijke partner noodzakelijk (bij gebruik later wel natuurlijk, voor de bevruchting), voor het invriezen van embryo's wel.

#### **Ad 3.1.4** Beschrijving (nieuwe) te beoordelen interventie

Halverwege 2<sup>e</sup> alinea: hier wordt gesuggereerd dat het verwijderen van één ovarium een verhoogde kans zou geven op vervroegd falen van het andere ovarium. Wat bedoeld wordt is echter dat op basis van het verwijderen van één ovarium de kans verhoogd is op een vervroegd ovarieel falen (= menopauze). Het is niet zo dat het resterende ovarium versneld uitgeput raakt door het verwijderen van het andere ovarium. Zoals het nu geformuleerd staat zou men dat kunnen concluderen.

Laatste zin van deze paragraaf: de maligne transformatie door een spontane mutatie lijkt erg onwaarschijnlijk.

#### **Ad 3.4.4** Uitkomstmaten

Typefout bij laatste cruciale uitkomstmaat: *herstel* ipv *hertel*

#### **Ad 3.4.6** Minimaal vereiste follow-up periode

Voor de follow-up van de fertiliteit (zwangerschap, geboorte gezond kind) is één jaar echt onvoldoende. Het teruggeplaatste ovariumweefsel is pas weer functioneel (rijpende follikels, herstel menstruatie en hormoonproductie) 4-5 maanden na terugplaatsing maar dit kan tot 9 maanden duren. Vanaf dat moment kan men dus pas zwanger worden. Die zwangerschappen kunnen maanden op zich laten wachten en moeten vervolgens 9 maanden uitgedragen worden. Hier zou mijn inziens tenminste 2 jaar gehanteerd moeten worden.

#### **Ad 3.4.7** Passend onderzoeksprofiel

Laatste zin: opnieuw voor volledigheid - de indruk bestaat dat beter verwezen wordt naarmate de kans op onvruchtbaarheid groter is en in die situatie bestaat vaker een indicatie voor cryopreservatie van ovariumweefsel. Deze groep vrouwen en meisjes zal ook sneller geneigd zijn om van deze mogelijkheid gebruik te maken (schatting 50% bij de vrouwen die een indicatie voor cryopreservatie van ovariumweefsel hebben). Zie ook onder 3.1.2.

#### **Ad 3.4.8 Resultaten search literatuur**

U stelt dat vier systematische reviews van meest recente datum heeft beoordeeld met de AMSTAR vragenlijst en concludeert dat ze op basis van deze vragenlijst van lage kwaliteit waren.

Nu ben ik zelf 2<sup>e</sup> auteur van het artikel van Bastings en heb ik met het artikel in de hand de AMSTAR vragenlijst nog eens doorgelopen. Hoewel ik begrijp dat het geen conventioneel systematisch review is en vooral gebruik gemaakt wordt van indirect bewijs om de veiligheid van terugplaatsing van gecryopreserveerd ovariumweefsel te beoordelen voldoet dit review mijn inziens wel aan tenminste zes AMSTAR criteria. Als we de items waarop u 'nee' gescoord hebt doorlopen dan kom ik tot de volgende conclusies:

Vraag 5: mee eens, niet realistisch bij 16.360 hits

Vraag 6: oneens. De karakteristieken van de geïncludeerde studies worden uitgebreid aan de orde gesteld in de Methods en per studie in de tabellen.

Vraag 7: oneens. Dit is weliswaar niet volgens de GRADE-systematiek gedaan maar er is een assessment gedaan van alle geïncludeerde studies en gedocumenteerd in de tabellen. De 'appropriateness of the included studies' wordt in de Discussie aan de orde gesteld.

Vraag 8: oneens. Opnieuw niet volgens de GRADE-systematiek maar wel zorgvuldig geformuleerd op basis van de beschikbare gegevens en in bewoordingen passend bij de (beperkte) wetenschappelijke kwaliteit van de geïncludeerde studies.

#### **Ad 3.5.5 Resultaten search (buitenlandse) standpunten en richtlijnen**

Het is mij niet duidelijk waarom u alleen aan Amerikaanse verzekeraars refereert. Dit terwijl de kennis over en toepassing van fertiliteitspreservatie voorloopt in West-Europa, Israël, Japan en Australië.

Zo worden bijvoorbeeld in Duitsland de kosten van zowel uitnemen, invriezen, als terugplaatsen vaak wel vergoed. Zie:

<http://fertiprotekt.com/entnahmeundtransplantationvoneierstockgewebe/?rq=krankenkasse>

In Israël wordt de hele behandeling inmiddels niet meer als experimenteel beschouwd en worden de kosten ook volledig vergoed (persoonlijke communicatie Prof Dror Meirou).

#### **Ad 3.6.2 Conclusies**

Eerste zin: mijn inziens zou het juister zijn om te stellen *dat op basis van de huidige publicaties niet aangetoond kan worden* dat terugplaatsing van gecryopreserveerd ovariumweefsel als effectieve behandeling kan worden beschouwd....

Laatste zin van 1<sup>e</sup> alinea: welke indicaties bedoelt u?

#### **Ad 5.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?**

U concludeert hier dat deze interventie geen mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket omdat het een patiëntengroep betreft waar voor al deels goede (bewezen) alternatieve behandelmethode(n) zijn. Is het terecht dat ik hieruit concludeer dat de kans op vergoeding van een deel van de behandeling,

namelijk het verkrijgen, invriezen en bewaren van ovariumweefsel, ook verkeken is? U concludeert namelijk in 3.6.2 nog dat u dit wel als effectief beschouwd.

Het is voor mij niet duidelijk of er nog wel mogelijkheden voor vergoeding liggen onder 4.3, aangezien deze verder niet is ingevuld.

Als aanvulling: in de Nederlandse praktijk wordt cryopreservatie van ovariumweefsel alleen toegepast wanneer geen alternatieve behandelmethoden beschikbaar zijn of hooguit in combinatie met andere technieken van fertiliteitspreservatie om de kansen op voortplanting in de toekomst te verhogen. Dit is bij (zeer) hoog risico op infertiliteit (ingeschat als >50%) en wanneer geen tijd beschikbaar is voor hormonale stimulatie omdat uitstel van de oncologische therapie niet verantwoord is.

#### **Ad 6.6 Financiële paragraaf**

De indruk bestaat dat de getallen die ik genoemd heb niet op de juiste wijze geïnterpreteerd zijn. De 20% slaat op het totaal aantal vrouwen (ongeacht risico op infertiliteit) dat verwezen wordt voor counseling over (alle vormen van) fertiliteitspreservatie. Zoals eerder gesteld wordt cryopreservatie van ovariumweefsel vooralsnog alleen voorgesteld als er geen goede alternatieven beschikbaar zijn en bij hoog risico op infertiliteit. Dit betreft in Nederland enkele tientallen keren per jaar. Wanneer cryopreservatie van ovariumweefsel voorgesteld wordt dan is de kans op infertiliteit dermate hoog dat ik inschat dat momenteel ruim 30% van de vrouwen hiermee instemt. Dit percentage zal naar alle waarschijnlijkheid de komende jaren stijgen naar 50% (bij kinderen mogelijk hoger, zoals ook door u gesteld). Zie ook ad 3.1.2.

U gaat bij de berekening van de kosten uit van de kosten van de zorgactiviteit 'vitricatie en opslag eicellen' van € 41.76 euro in 2014 (€ 52.73 in 2016). Dit bedrag betreft alleen de jaarlijkse kosten voor de opslag. Hiermee gaat u voorbij aan de initiële kosten, namelijk voor het invriezen zelf. De initiële kosten voor het invriezen (vitricatie) van eicellen waren in 2016 € 512.67. Voor de beoordeling van de eicellen voorafgaand aan het invriezen komt daar nog € 25.56 bij.

Bij de terugplaatsing van het ovariumweefsel maakt u de vergelijking met cryo-terugplaatsingen bij IVF of ICSI maar u vergeet hierbij dat bij het terugplaatsen opnieuw een operatieve procedure noodzakelijk is, namelijk een laparoscopie of –tomie.

Recent hebben wij in onze kliniek (Radboudumc) een kostprijsberekening gedaan voor de laboratoriumactiviteiten en transportkosten (gecertificeerd medisch transport) bij vervoer van ovariumweefsel uit andere klinieken naar ons laboratorium (transport voor UMC Groningen, VUMC Amsterdam, UMC Utrecht - Prinses Maxima kinderoncologisch centrum, MUMC+ Maastricht en Gelre ziekenhuizen te Apeldoorn). De laboratoriumkosten voor het invriezen van ovariumweefsel zijn: € 894.50 – 962.00; en voor een (evt) transport: 500 euro (wordt nu betaald door transportkliniek en Radboudumc, ieder de helft). Deze kostprijsberekening is gedaan tbv de tarief ontwikkeling door de NFU en is voor uw informatie toegevoegd (zie bijlage mail).

**Concluderend** heeft u naar mijn idee terecht geconstateerd dat verkrijgen, invriezen en bewaren van ovariumweefsel als effectief kan worden beschouwd (3.6.2.) en zou hieruit logischerwijs volgen dat dit deel van de behandeling voor vergoeding in aanmerking komt.

Ik hoop dat u deze mening deelt. Als u wilt kan ik eea in een gesprek nader toelichten. Ik ben hiervoor beschikbaar t/m 5 augustus.



In afwachting van uw reactie en met vriendelijke groet,

Dr Ina Beerendonk, gynaecoloog voortplantingsgeneeskunde

Bijlage reactie NVOG omtrent kostprijsberekening:

<b>Kostprijsberekening ovarium invriezen</b>										
	Aantal	Kosten in euro	Percentage gebruik	Gebruiks-waarde	Jaren afschr.	Kosten per jaar	o.b.v. 25	o.b.v. 50	Totalen o.b.v. 25 pat.	Totalen o.b.v. 50 pat.
<b>Personele kosten (in uren)</b>										
Analist (5 uur bewerken / 2 uur administratie)	7	€ 75,00							€ 525,00	€ 525,00
Supervisie (staf lab)	1	€ 135,00							€ 135,00	€ 135,00
Jaarlijkse administratielasten	1	€ 75,00							€ 75,00	€ 75,00
<b>Overige kosten</b>										
Disponables per patient	1	€ 80,00							€ 80,00	€ 80,00
Transportkosten (indien noodzakelijk)	0,5	€ 500,00							€ 250,00	€ 250,00
<b>Apparatuur</b>										
Sealer	1	€ 4.000,00	100%	€ 4.000,00	10	€ 400,00	€ 16,00	€ 8,00	€ 16,00	€ 8,00
Boxen/data logger	1	€ 1.000,00	100%	€ 1.000,00	5	€ 200,00	€ 8,00	€ 4,00	€ 8,00	€ 4,00
Cryologic	1	€ 6.000,00	100%	€ 6.000,00	10	€ 600,00	€ 24,00	€ 12,00	€ 24,00	€ 12,00
Vaten/LN2 (20 patienten/3000 euro per vat)	2	€ 3.000,00	100%	€ 6.000,00	10	€ 600,00	€ 24,00	€ -	€ 24,00	€ -
Vaten/LN2 (20 patienten/3000 euro per vat)	3	€ 3.000,00	100%	€ 9.000,00	10	€ 900,00	€ -	€ 18,00	€ -	€ 18,00
Flowkasten	1	€ 25.000,00	75%	€ 18.750,00	10	€ 1.875,00	€ 75,00	€ 37,50	€ 75,00	€ 37,50
<b>Labruimte</b>										
<b>Totalen</b>										
									€ 1.212,00	€ 1.144,50

## 12.2 Reactie van stichting Olijf

Geachte heer, mevrouw,

hartelijk dank voor uw uitnodiging om de conceptbeoordelingen over

- Ovariopexie (ovariële transpositie) voor behoud van ovariële functie / fertiliteit bij radiotherapie in het bekkengebied

en

- Cryopreservatie en terugplaatsing van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie / fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen  
van commentaar te voorzien.

Wat de conceptbeoordeling over ovariopexie betreft:

Wij kunnen ons vinden in uw conclusie dat ovariopexie past bij de stand van de wetenschap en de praktijk en derhalve wordt toegelaten tot de zorgverzekering

Wat de conceptbeoordeling over cryopreservatie en terugplaatsing van ovariumweefsel betreft:

Ook wat deze conceptbeoordeling betreft kunnen wij ons vinden in uw conclusie dat cryopreservatie **wel** maar terugplaatsen van ovariumweefsel **niet** past bij de stand van de wetenschap en de praktijk, wat volgens ons impliceert dat alleen cryopreservatie wordt toegelaten tot het basispakket van de zorgverzekering. Dit laatste is echter wat ons betreft niet duidelijk genoeg geformuleerd. Wij begrijpen uw redenering dat terugplaatsing van ovariumweefsel ook niet voorwaardelijk in het basispakket kan worden opgenomen.

Ook hebben wij een detail opmerking over deze conceptbeoordeling: In paragraaf 3.1.3 'Standaard behandeling of gebruikelijke behandeling' worden een aantal behandelingen besproken die niet toegepast kunnen worden bij prepuberale kinderen. Voor de duidelijkheid zou dit erbij gezet kunnen worden.

Wij hopen u hiermee van dienst te zijn geweest, met vriendelijke groeten,

Dr. Marion van Eijkeren

Ir. Joseé Diepstraten

## Bijlage 13 – Referenties

---

- <sup>1</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2007/0702-cryopreservatie-van-ovariumweefsel-is-geen-te-verzekeren-prestatie/0702-cryopreservatie-van-ovariumweefsel-is-geen-te-verzekeren-prestatie/Cryopreservatie+van+ovariumweefsel+is+geen+te+verzekeren+prestatie.pdf>.
- <sup>2</sup> Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune haemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99: 1547-1554.
- <sup>3</sup> Richtlijn *Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker* (NVOG/IKNL, 2016).  
[http://richtlijndatabase.nl/uploaded/docs/IKNL\\_in\\_ontw/Richtlijn\\_Fertiliteitsbehoud\\_bij\\_vrouwen\\_met\\_kanker\\_2016.pdf](http://richtlijndatabase.nl/uploaded/docs/IKNL_in_ontw/Richtlijn_Fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker_2016.pdf).
- <sup>4</sup> Meirrow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010 (Dec) 53 (4); 727-739.
- <sup>5</sup> Bos, AME, Burgers MMJ, Fauser BCJM. Fertiliteitspreservatie bij kanker : de eerste ervaringen in het UMCU. *Ned. T. Obstetrie Gynaecologie.* 2016; 129:125-131.
- <sup>6</sup> Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD, Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Hum. Reprod.* 2014; 29(110): 2228-2237.
- <sup>7</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2012/1204-vitrificatie-van-eigen-eicellen/1204-vitrificatie-van-eigen-eicellen/Vitrificatie+van+eigen+eicellen.pdf>.
- <sup>8</sup> Salama M, Woodruff TK. New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34:807-822.
- <sup>9</sup> Donnez J, Dolmans MD, Pellicer A et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertility and Sterility* 2013;99;1503-1512.
- <sup>10</sup> <https://www.skion.nl/workspace/uploads/Consensus-fertiliteitspreservatie-mei-2016.pdf>.
- <sup>11</sup> Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, et al.. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015; 30: 2838-45.
- <sup>12</sup> Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al.. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril* 2015; 103: 462-8.
- <sup>13</sup> Silber S, Pineda J, Lenahan K, et al.. Fresh and cryopreserved ovary transplantation and resting follicle recruitment. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 643-50.
- <sup>14</sup>  
[https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm\\_0089\\_coveragepositioncriteria\\_infertility\\_diagnostic\\_and\\_treatment\\_services.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0089_coveragepositioncriteria_infertility_diagnostic_and_treatment_services.pdf).
- <sup>15</sup> [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_a050519.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050519.htm).
- <sup>16</sup> <https://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/policies/FertilityPreservation.pdf>.
- <sup>17</sup> [https://www.starship.org.nz/media/261297/fertility\\_preservation\\_for\\_people\\_with\\_cancer\\_-\\_a\\_new\\_zealand\\_guideline\\_april\\_2014final.pdf](https://www.starship.org.nz/media/261297/fertility_preservation_for_people_with_cancer_-_a_new_zealand_guideline_april_2014final.pdf).
- <sup>18</sup> Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al.. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2500-10.
- <sup>19</sup> Fallat ME and Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1461-e1469.
- <sup>20</sup>  
[http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:AYA\\_cancer\\_fertility\\_preservation/Options\\_for\\_fertility\\_preservation/Ovarian\\_tissue\\_freezing](http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:AYA_cancer_fertility_preservation/Options_for_fertility_preservation/Ovarian_tissue_freezing).
- <sup>21</sup> <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign132.pdf>.
- <sup>22</sup> Peccatori FA, Azim HAJ, Orecchia R, et al.. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi160-vi170.
- <sup>23</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549>.
- <sup>24</sup> [https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/publication/Cancer\\_fertility\\_effects\\_Jan08.pdf](https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/publication/Cancer_fertility_effects_Jan08.pdf).