



# Tips voor opstellen PICOTs voor beantwoorden pakketvraag

De onderstaande tekst is deels afkomstig uit het rapport “[Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk](#)” van Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut). Bij verschillen tussen deze tekst en het rapport is de tekst van het rapport leidend.

## Inleiding

Het onderzoek dat u gaat uitvoeren vanuit de Subsidieregeling veelbelovende zorg dient antwoord te geven op de vraag of de zorg voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Oftewel het onderzoek dient antwoord te geven op de pakketvraag: is de (nieuwe) behandeling ten minste even effectief als de standaardbehandeling. Alleen zorg die voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ wordt vergoed uit het basispakket. Daarom is het belangrijk dat alle aspecten die nodig zijn om de pakketvraag te beantwoorden terugkomen in uw onderzoeksvoorstel. De subsidieregeling heeft immers tot doel: een snellere toegang voor de patiënt tot veelbelovende zorg via opname in het basispakket.

Het Zorginstituut beoordeelt de relatieve effectiviteit binnen zes maanden. Op basis van de beschikbare onderzoeksresultaten bekijken wij of de interventie bij de onderzochte groep patiënten voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Daarnaast kijken we of de (meer)kosten acceptabel zijn. Als de interventie-indicatiecombinatie voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ en doelmatig is, dan wordt de zorg voor de onderzochte patiëntengroep vergoed uit het basispakket. Dit gebeurt nadat het standpunt is gepubliceerd op de website van het Zorginstituut.

## PICOTs

Het Zorginstituut beoordeelt of de interventie (diagnostiek of behandeling) een (meer)waarde heeft op uitkomsten die van direct belang zijn voor de patiënt in vergelijking met de standaard behandeling voor de onderzochte groep patiënten. We wegen hierbij de gunstige en ongunstige effecten. De beoordeling start met het opstellen van de juiste vraagstelling. Dit doet het Zorginstituut in de vorm van één of meerdere PICOTs-vragen. Hiermee wordt duidelijk welke aspecten relevant zijn om de relatieve effectiviteit van de te beoordelen interventie te bepalen.

### PICOTs staat voor:

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| P | Patiënt      | De relevante patiëntenpopulatie.                                |
| I | Intervention | De te beoordelen interventie.                                   |
| C | Comparison   | De interventie waarmee wordt vergeleken (controle-behandeling). |
| O | Outcome      | De relevante uitkomsten/uitkomstmaten.                          |
| T | Time         | De minimaal vereiste follow-up periode.                         |
| s | study design | Het zogenoemde ‘passend bewijs profiel’.                        |

Verder wordt op basis van literatuuronderzoek en in samenspraak met relevante partijen per uitkomstmaat (O) bepaald wat het verschil in uitkomst minimaal moet zijn om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken (MCID).

Het bepalen van de patiëntenpopulatie (P) en de interventie (I) is het vertrekpunt van uw onderzoeksvoorstel én voor de toekomstige beoordeling door het Zorginstituut.

### Patiënt: hoe omschrijft u de patiëntenpopulatie?

Omschrijf de patiëntengroep die u voor ogen hebt nauwkeurig. Soms is het aangeven van de ziekte waar het om gaat voldoende, zoals: patiënten met de ziekte van Crohn. Vaak zijn meer details nodig als bijvoorbeeld maar een deel van de patiënten in aanmerking komt voor de behandeling.

*Voorbeeld: patiënten met de ziekte van Crohn met ontoereikende response of intolerantie voor een eerdere behandeling met één of meerdere TNF-alfa-blokkers. Of volwassen patiënten met de ziekte van Crohn.*

### Intervention: welke omschrijving is nodig bij de interventie?

Een korte beschrijving van de interventie kan voldoende zijn als het gaat om een eenvoudige en eenmalige behandeling, bijvoorbeeld percutane transforaminale endoscopische discectomie. Vaak is een meer gedetailleerde beschrijving nodig, met informatie over de dosering, duur, frequentie, methode van toediening, aantal opnames, et cetera.

*Voorbeeld: de aanbevolen dosering van geneesmiddel x® is 15 mg toegediend als subcutane injectie op dag 0, 14 en 28. Daarna volgt een onderhoudsdosis elke 3 maanden.*

Het is belangrijk dat alle relevante beroepsgroepen<sup>1</sup> en patiëntenverenigingen achter de door u gekozen P&I staan. Ook de setting en de keuze wie de zorg gaat leveren, kunnen een belangrijk aspect zijn voor het beantwoorden van de pakketvraag. Bijvoorbeeld in de eerste lijn door een huisarts of in de tweede lijn door een vaatchirurg. Net als de belasting van de behandeling voor de patiënt.

### Comparison: wat is de juiste controle-behandeling?

Het Zorginstituut vergelijkt de (nieuwe) interventie met de behandeling die op dat moment in Nederland als beste wordt gezien en het meest wordt toegepast. Voor het kiezen van de juiste controle-behandeling beantwoordt u de volgende vraag: welke behandeling zouden de (meeste) patiënten krijgen als de interventie die u wilt gaan onderzoeken niet beschikbaar zou zijn? Het kiezen van een goede controle-behandeling kan lastig zijn, maar er moet altijd een keuze gemaakt worden en uw onderbouwing hierbij is zeer belangrijk. Is de behandeling van eerste keuze in – door de beroepsgroep aanbevolen – (inter)nationale behandelrichtlijn opgenomen voor de onderzoeken patiëntengroep, dan wordt dit de standaardbehandeling genoemd. Als er een behandelrichtlijn is, kunt u hiermee de keuze voor de vergelijkende behandeling onderbouwen. Verwijs in dit geval naar de betreffende richtlijn en module in uw projectidee en aanvraag.

Hieronder staan een aantal voorbeelden wanneer afgeweken kan worden van de ‘standaard’ controle-behandeling.

|   |   |
|---|---|
| Geen (inter)nationale behandelrichtlijn die door de beroepsgroep wordt aanbevolen           | Kies de meest gebruikte behandeling in Nederland. Onderbouw uw keuze bij voorkeur met een verwijzing naar literatuur en een steunbetuiging van relevante beroepsgroep.  |
| Meerdere behandelingen zijn vergelijkbaar qua uitkomsten                                    | Zie hierboven. Of overweeg meerdere behandelingen toe te laten in de controle-arm en de keuze voor één van deze behandelingen over te laten aan de behandelaar. Ook hierbij is onderbouwing noodzakelijk. Bij voorkeur met een verwijzing naar literatuur en een steunbetuiging van relevante beroepsgroep. |
| Geen alternatieve behandeling of de behandeling bestaat alleen uit verlichting van klachten | Vergelijk dan met best ondersteunende zorg (ook wel ‘best supportive care’ genoemd).  |

### Outcomes: welke uitkomsten zijn cruciaal?

Bij de uiteindelijke beoordeling weegt het Zorginstituut de gunstige en ongunstige effecten van de interventie ten opzichte van elkaar. Uw onderzoek moet inzicht geven in alle belangrijke effecten van de behandeling, dus alle cruciale en relevante gunstige uitkomsten en ongunstige uitkomsten. Een uitkomst is relevant, als die van direct belang is voor de patiënt.

<sup>1</sup> Dit zijn de beroepsgroepen van alle behandelaren die betrokken zijn bij de behandeling van de te onderzoeken patiëntengroep.

Gunstige uitkomsten zijn uitkomsten die een verbetering in morbiditeit als gevolg van een behandeling weerspiegelen (bijvoorbeeld herseninfarct, ziekenhuisopname gerelateerd aan de aandoening, percentage patiënten met een terugval), mortaliteit en kwaliteit van leven (bij voorkeur met een ziektespecifieke vragenlijst) van een behandeling. Ongunstige uitkomsten zijn complicaties of bijwerkingen als gevolg van de behandeling. Ook effecten als het optreden van resistentievorming van bacteriën door gebruik van antibiotica worden beschouwd als ongunstig effect. Bij de beoordeling door het Zorginstituut ligt in beginsel de nadruk op ernstige<sup>2</sup> en vaak voorkomende complicaties.

Uit de cruciale uitkomsten moet u er bij voorkeur één te kiezen die u vertaalt naar de primaire uitkomstmaat van uw onderzoek. Deze uitkomst moet het beoogde effect van de te onderzoeken behandeling zo goed mogelijk te laten zien. Check eerst of het Zorginstituut al [standpunten](#) heeft geschreven waarin staat wat de cruciale uitkomstmaten zijn bij de door u gekozen patiëntengroep. Daarnaast zijn er [EMA guidelines](#) waarin staat welke uitkomsten zij relevant vinden voor het bepalen van de effectiviteit (in dit geval van geneesmiddelen) bij een bepaalde patiëntengroep. U kunt deze ook ter inspiratie gebruiken. Onderbouw uw keuze zo goed mogelijk, bij voorkeur met steunbetuigingen van relevante patiëntverenigingen en beroepsgroepen. De overige relevante uitkomsten kunt u als secundaire uitkomsten meenemen in uw voorstel.

Hieronder volgt een beschrijving van voorbeelden wanneer afgeweken kan worden van de 'ideale' primaire uitkomstmaat.

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Surrogaat-uitkomst               | Het kan zijn dat klinische uitkomsten als morbiditeit en mortaliteit slechts zelden voorkomen gedurende de follow-up periode. Denk bijvoorbeeld aan het effect van antihypertensiva op het optreden van cardiovasculaire events bij patiënten met matige hypertensie. Zelfs internationale studies met uitkomstmaten als 'overleving' of 'percentage patiënten dat een hartinfarct ontwikkelt' bij deze groep patiënten zijn niet haalbaar vanwege het grote aantal te includeren patiënten en de benodigde lange follow-up. In dit geval kunt u dan kiezen voor een surrogaatuitkomst als primaire uitkomstmaat, zoals 24-uurs systolische bloeddruk. Onderbouw wel aan de hand van literatuurgegevens dat een effect op deze uitkomst verband houdt met voor de patiënt relevante veranderingen in morbiditeit of mortaliteit. Als u geen goede onderbouwing kunt geven, kies dan voor een andere primaire uitkomstmaat. |
| Patiënt- gerapporteerde uitkomst | Een primaire uitkomstmaat kan een uitkomst zijn die door de patiënt is gerapporteerd. Denk hierbij bijvoorbeeld aan pijnscores of kwaliteit van leven. Deze uitkomstmaten worden als 'subjectief' aangeduid. Dit betekent dat de onderzoeksresultaten bij deze uitkomst vertekend kunnen zijn als patiënten en/of behandelaren niet geblindeerd worden. Als blinding niet mogelijk is, kies dan bij voorkeur een objectieve uitkomst als primaire uitkomstmaat.  |
| Samengestelde uitkomst           | Als een uitkomst zelden voorkomt, zoals sterfte, dan kunt u deze combineren met een andere uitkomst, bijvoorbeeld hartinfarct. U kunt alleen kiezen voor een samengestelde uitkomst, als de onderdelen redelijk homogeen van aard zijn, en de relevantie én validiteit van iedere afzonderlijke uitkomst is onderbouwd. Kiest u voor een samengestelde uitkomst, dan is het belangrijk dat u alle elementen van de samengestelde uitkomst als 'losse' secundaire uitkomsten toevoegt. Zo kan het Zorginstituut bekijken of de richting van het effect bij alle uitkomsten hetzelfde is.  |

### Time: welke follow-up periode is noodzakelijk?

Voor de beoordeling van de relatieve effectiviteit is een follow-up periode noodzakelijk waarin het grootste deel van de verwachte gunstige en ongunstige effecten voorkomen bij de interventie en de comparator. Het is belangrijk dat alle relevante beroepsgroepen en bij voorkeur ook de patiëntenverenigingen achter de door u gekozen follow-up periode staan.

### Study design: welk studiedesign is noodzakelijk?

Een (pragmatische) RCT van goede kwaliteit geeft in het algemeen het meeste vertrouwen in de gevonden effecten, omdat die de minste kans geeft op vertekening van de effecten (in de dagelijkse praktijk). Dit design geeft dus de hoogste mate van zekerheid over de causale relatie tussen de interventie en het waargenomen verschil in effect. Daarom heeft dit design de voorkeur. Een RCT is echter niet in alle gevallen mogelijk. Soms is randomisatie bijvoorbeeld niet haalbaar, als een nieuwe interventie wordt onderzocht bij een patiëntengroep waarvoor geen andere behandeloptie meer is én artsen en patiënten vinden dat de nieuwe behandeling niet maanden uitgesteld kan worden. Voor de keuze om geen RCT uit te voeren, is wel een goede onderbouwing nodig. Alleen het argument dat patiënten en behandelaren van mening zijn dat de nieuwe interventie waarvan de effectiviteit nog niet voldoende bewezen is een grote meerwaarde heeft, is niet voldoende. Zo moet u ook met literatuurgegevens van klinische studies kunnen onderbouwen dat het verwachte effect van de interventie waarschijnlijk groot genoeg is, oftewel dat het effect niet alleen door confounding factors veroorzaakt kan worden.

<sup>2</sup> Onder een ernstige bijwerking wordt in beginsel verstaan een complicatie/bijwerking die leidt tot opname in een ziekenhuis of verlenging daarvan of nog erger (ook wel aangeduid als CTCAE graad drie of hoger).

### Wanneer is sprake van een klinisch relevant verschil?

Als een gevonden verschil in effect tussen twee interventies statistisch gezien significant is, betekent dit niet automatisch dat het verschil ook klinisch relevant is. Het is dus belangrijk om te bepalen welk verschil in effect ten minste gevonden moet worden om van een klinisch relevant effect te kunnen spreken (afgekort de MCID). Voor verschillende uitkomstmaten zijn MCIDs vastgesteld<sup>3</sup>. Het Zorginstituut gaat bij voorkeur uit van dergelijke vastgestelde MCIDs. Als die er niet zijn, kan worden bepaald welk verschil ten minste aangetoond moet worden om van een klinisch relevant effect te kunnen spreken bij de primaire uitkomstmaat. Voor het kiezen van de MCID beantwoordt u de volgende vraag: welke mate van effect op de primaire uitkomstmaat is voldoende om de standaardbehandeling te vervangen? Doe dit samen met de relevante beroepsgroepen en bij voorkeur ook met de patiëntenverenigingen. Met behulp van deze MCID kan vervolgens de benodigde studiegraad worden berekend.

In sommige gevallen kan het aantonen van non-inferioriteit voldoende zijn voor opname in het basispakket. Oftewel: de behandeling is niet slechter dan of gelijkwaardig aan de standaardbehandeling. Dan is het belangrijk de non-inferioriteitsgrens te definiëren. Dit betekent: welk verschil mag maximaal ten nadele van de nieuwe interventie gevonden worden om nog van non-inferioriteit of gelijkwaardigheid te kunnen spreken? Daarbij is het wel belangrijk dat u tijdens de studie voldoende gegevens verzamelt om de meerwaarde op andere uitkomsten aan te tonen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan complicaties of kwaliteit van leven bij een minder invasieve behandeling of budgetimpact bij een goedkopere behandeling.

### Hoe wordt het klinisch nut bepaald bij medische tests?

Voor medische tests (diagnostiek) geldt dat de opzet van het voorgestelde onderzoek voldoende moet zijn om op basis van de resultaten een uitspraak te doen over het klinisch nut van de test. Wat dit precies betekent en hoe het Zorginstituut hiermee omgaat in zijn beoordelingen staat weergegeven in het rapport "[Medische tests, beoordeling stand van de wetenschap en praktijk](#)". Kort gezegd gaat het niet alleen om het krijgen van een fraaie afbeelding of correcte diagnose, maar vooral om de vraag of een test uiteindelijk bijdraagt aan gunstige effecten op uitkomsten die voor de patiënt relevant zijn. Voor de evaluatie van een test heeft het Zorginstituut dus gegevens nodig over de effectiviteit van het hele behandeltraject, oftewel de test-plus-behandeling-strategie.

Vanwege bovenstaande is het belangrijk om bij het opstellen van het onderzoeksvoorstel de verschillende onderzoeksvragen te onderscheiden. Ten eerste: wat is de validiteit van de test en hoeveel beter is de test in het detecteren van de betreffende aandoening ten opzichte van de bestaande test. Ten tweede: resulteert deze diagnostische informatie in een andere behandelbeslissing en in welke mate leidt dit tot betere gezondheidsuitkomsten. Het kan zijn dat er over één van de twee vragen reeds voldoende gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn. In dat geval kan het onderzoeksvoorstel zich op de openstaande vraag richten. Bijvoorbeeld: als er voldoende (gepubliceerde) gegevens beschikbaar zijn dat de diagnostische informatie resulteert in een betere behandelbeslissing, dan kan het voldoende zijn om met het voorgestelde onderzoek alleen de vraag met betrekking tot de testvaliditeit te beantwoorden. Onderbouw uw keuze bij voorkeur met een verwijzing naar literatuur.

---

<sup>3</sup> Zie literatuur, standpunten van het Zorginstituut, beroepsgroepen (zoals Commissie BOM)