

Introduction à l'évaluation économique en santé

Chapitre 1 : Qu'est-ce que l'évaluation économique en santé ?

Sylvie Boyer, Enseignant-chercheur au SESSTIM, UMR INSERM-IRD-AMU

Qu'est-ce que l'évaluation économique en santé ?

Plan du chapitre 1 :

- L'évaluation économique en santé : à quoi ça sert ?
- Qu'est-ce que l'évaluation économique ? *Démarche générale, caractéristiques clés et définition*
- Principe de l'évaluation économique en santé
- Définition du Ratio Coût-Efficacité Incremental (RCEI) ou Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) selon la terminologie de la HAS

Intérêt de l'évaluation économique

- Diffusion de nouvelles technologies de santé de plus en plus coûteuses :
➤ ↗ ↗ des dépenses de santé
- **Les ressources** (les hommes, le temps, les équipements et la connaissance) **sont limitées**
- **Des choix** concernant leur utilisation doivent être et sont faits
- **Besoin d'une réflexion organisée pour identifier les meilleures technologies/interventions de santé** => celles qui produisent le max de bénéfices de santé pour un niveau de ressources ou coût donné

Qu'est-ce que l'évaluation économique ?

- **Illustration** : « si les **dépenses** réalisées pour sauver des vies étaient transférées des interventions les moins efficaces vers les plus efficaces, on pourrait **sauver 60 000 vies supplémentaires** par an. » (Kniesner et al. 1997)
- **Démarche générale** : mise en relation des moyens mobilisés avec les résultats obtenus
- **Deux questions au cœur de l'évaluation économique** :
 - ✓ Question de l'équité
 - ✓ Recherche de l'**efficience** = **maximiser les résultats de santé** pour un niveau donné de ressources

Qu'est-ce que l'évaluation économique ?

➤ **Deux caractéristiques clés :**

- Etudie les choix/options qui s'offrent aux acteurs
- Permet de lier les ressources mobilisées (ou coûts) et les effets/bénéfices de santé

➤ **Définition** : *Analyse comparative de plusieurs options possibles, sur la base de leurs coûts comme de leurs conséquences/effets*

Principe de l'évaluation économique en santé

Exemple 1

- Imaginons un essai clinique, les patients sont suivis sur 5 ans, on compare deux traitements, A et B.

Traitement	Survie moyenne	Cout moyen par patient
A	2,5 ans	200 000 €
B	4,8 ans	2 000 €

➤ **Décision ?**

→ traitement B ! l'espérance de vie est supérieure ET le traitement est moins onéreux

Exemple 2

Traitement	Survie moyenne	Cout moyen par patient
A	2,5 ans	200 000 €
B	4,8 ans	201 000 €

➤ **Décision ?**

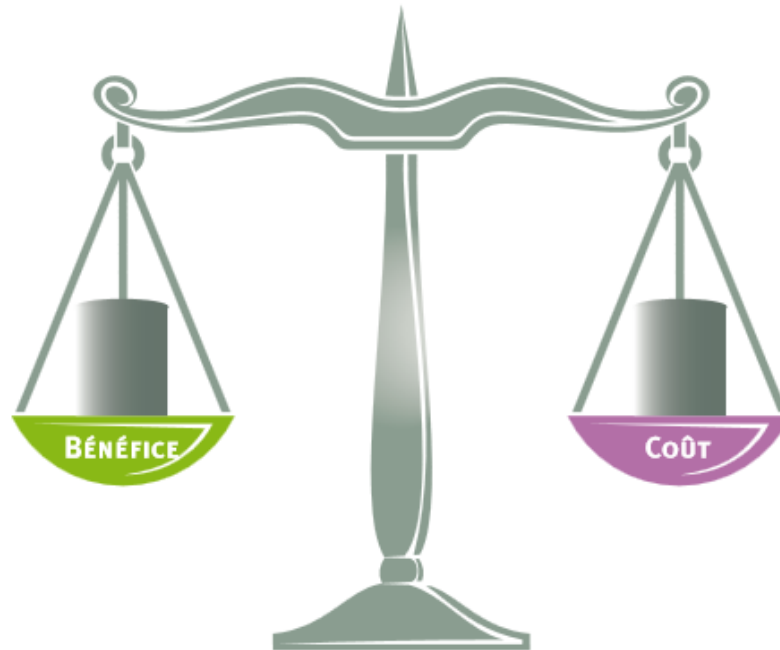
Exemple 3

Traitement	Survie moyenne	Cout moyen par patient
A	4,6 ans	200 000 €
B	4,8 ans	800 000€

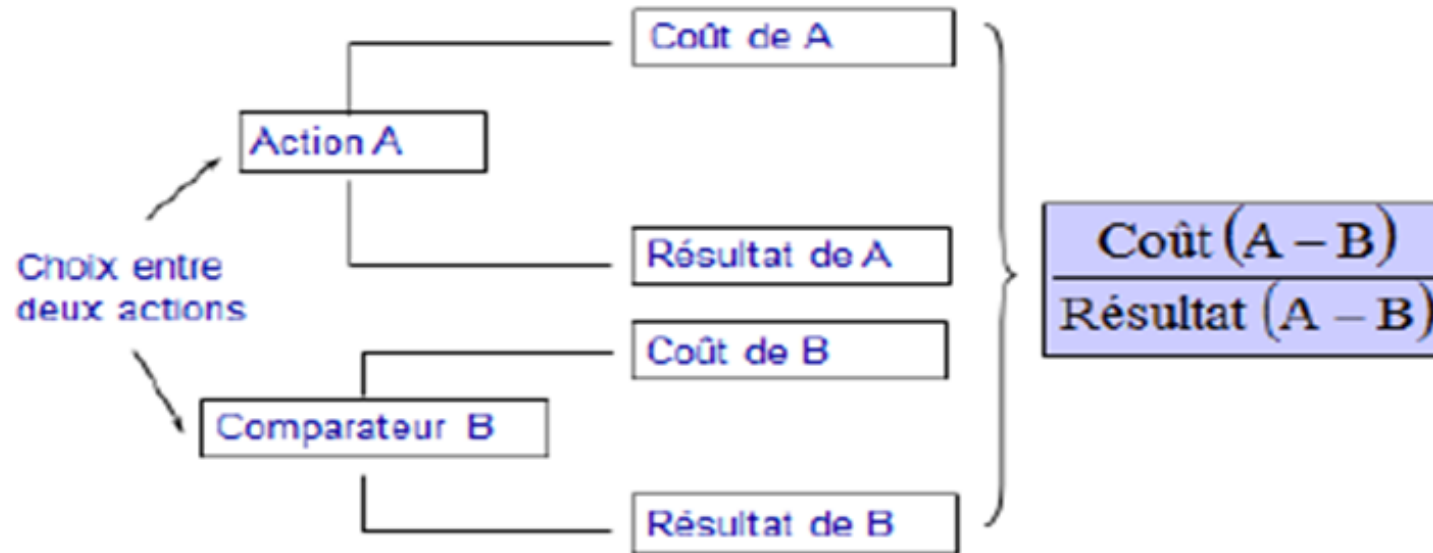
➤ **Décision ?**

➤ **A partir de quel seuil on décide de sélectionner B?**
Arbitrage et règles de décision nécessaires.

➔ Identifier, mesurer, évaluer and comparer les coûts et les effets de différentes interventions de santé



Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)



- ⇒ Définition du RCEI = **ratio du coût différentiel entre les deux actions (A par rapport à B = comparateur) sur les résultats/effets différentiels de santé**
- ⇒ RCEI = **critère au cœur de l'évaluation économique en santé**
- ⇒ A noter : RCEI = RDCR (Ratio différentiel coût-résultat selon la terminologie de la HAS) = ICER (Incremental cost-effectiveness ratio en anglais)

A retenir : Principe de l'évaluation économique :

➤ Outil d'aide à la décision :

1. Estimation du RCEI : rapport « coût / efficacité » ou « coût / résultat » (« value for money ») des différentes actions/interventions de santé
2. Comparaison des différentes actions/interventions possibles sur la base de leur rapport « coût / efficacité »
3. Comparaison du rapport « coût / résultat » des interventions au **consentement à payer de la société pour la santé** => seuil au-delà duquel les dépenses engagées par la collectivité sont considérées comme trop élevées par rapport à l'efficacité attendue de la stratégie évaluée

Introduction à l'évaluation économique en santé



Chapitre 2 : Les différents types d'études d'évaluation économique en santé

Sylvie Boyer, Enseignant-chercheur au SESSTIM, UMR INSERM-IRD-AMU



SESSTIM, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France

<http://sesstim.univ-amu.fr/>

Chapitre 2 : Les différents types d'analyse médico-économiques

Plan du Chapitre 2 :

4 formes principales d'évaluation économique :

- AMC : analyse de minimisation des coûts
- ACE : analyse coût efficacité
- ACU : analyse coût utilité
- ACB : analyse coût bénéfice

Rappel

- Définition de l'évaluation économique : *Analyse comparative de plusieurs options possibles, sur la base de leurs coûts comme de leurs conséquences*

AMC : analyse de minimisation des coûts

- Comparer des interventions de santé **ayant les mêmes effets de santé** (efficacité et tolérance identiques)
- Seuls les coûts sont pris en compte
 - Identifier l'intervention la moins coûteuse

ACE : analyse coût efficacité

- Compare des interventions (au moins 2) dont les effets différents : l'efficacité et/ou la tolérance ne sont pas les mêmes
 - mais dont les effets peuvent être mesurés par un critère identique pour les différentes interventions
- Un seul effet sur la santé est pris en compte
 - L'effet sur la santé est mesuré par un critère exprimé en **unité physique** :
 - **Exemples** : nombre d'années de vie gagnées, nombre d'infections VIH évités, nombre de nouveaux cas de TB correctement diagnostiqués, ...

ACE : analyse coût-efficacité

- Calcul du RCEI = $(C_{S_1} - C_{ref}) / (E_{S_1} - E_{ref})$
= $\Delta \text{Coût} / \Delta \text{Efficacité}$ = coût additionnel d'une unité
additionnelle d'efficacité

Avec C=coût, E=efficacité, S_1 = nouvelle stratégie évaluée et
 S_{ref} = stratégie de référence (ou comparateur)

- Fournit le coût pour une unité additionnelle d'efficacité (par
ex : coût par année de vie gagnée)
- Identifier l'intervention qui présente le coût le plus faible pour
une unité d'efficacité supplémentaire

ACU : analyse coût-utilité

- Forme avancée des études coût-efficacité
- Comparer des interventions de santé pour lesquelles **la qualité de vie est un critère important**
- Possibilité de prendre en compte plusieurs effets de santé : survie, tolérance, qualité de vie...
 - La nature des effets de santé peut être différente selon l'intervention
 - Les effets sur la santé sont mesurés en termes de **QALY = durée de vie ajustée sur la qualité de vie** => pondération de la durée de vie par un score de préférence compris entre 0 et 1 où 0 est le pire état de santé et 1 le meilleur état de santé

ACU : analyse coût-utilité

- Calcul du RCEI = $(C_{S_1} - C_{ref}) / (U_{S_1} - U_{ref})$
= **$\Delta C / \Delta U$ = COÛT PAR QALY**

Avec C=coût, U=utilité (QALY), S_1 = nouvelle stratégie évaluée
et S_{ref} = stratégie de référence (ou comparateur)

- Identifier l'intervention qui fournit le coût le plus faible pour une unité d'efficacité supplémentaire

ACB : analyse coût-bénéfice

- Compare des interventions de santé dont les effets ne sont pas directement comparables, i.e. que la nature de ces effets peut être différente
 - Exemple :
 - Intervention A = nouveau médicament pour traiter le cancer du sein
 - Intervention B = programme de prévention pour réduire les infections VIH
 - Différents critères d'efficacité peuvent être pris en compte
 - La nature des effets est différente selon l'intervention (par ex: gains en survie et infections VIH évitées)
 - Les effets sont mesurés en **unité monétaire**

ACB : analyse coût-bénéfice

- Calcul du bénéfice net de chacune des interventions :
 - Bénéfice net (S_1) = Somme totale des bénéfices (S_1) – Somme totale des coûts (S_1)
 - Bénéfice net (S_{ref}) = Somme totale des bénéfices (S_{ref}) – Somme totale des coûts (S_{ref})
Avec S_1 = nouvelle stratégie évaluée et S_{ref} = stratégie de référence (ou comparateur)
- Identifier l'intervention qui fournit le meilleur bénéfice net

Synthèse des différents types d'études d'évaluation économique

Type d'étude	Mesure des coûts	Nature des effets de santé	Mesure des effets de santé
1. Minimisation des coûts	Monétaire (€, \$,...)	Effets identiques	Aucun
2. Coût-efficacité	Monétaire (€, \$,...)	Indicateur d'efficacité à une seule dimension	Unité physique (années de vie gagnée, % d'échecs, ...)
3. Coût-utilité	Monétaire (€, \$,...)	Indicateur d'efficacité à plusieurs dimension	Utilité (QALY)
4. Coût-bénéfice	Monétaire (€, \$,...)	Indicateur d'efficacité à plusieurs dimensions	Monétaire (€, \$,...)



A retenir :



- Evaluation économique
 - **Double comparaison:**
 - plusieurs interventions de santé (au moins 2)
 - comparées à la fois en termes de coûts et de résultats (effets de santé)
 - **Mêmes méthodes pour mesurer les coûts**
 - **MAIS : Des approches / méthodes différentes pour mesurer les effets de santé**
 - ACE = efficacité médicale (unité physique)
 - ACU = utilité (QALY) => prise en compte à la fois des effets obtenus en termes d'amélioration de la survie et d'amélioration de la qualité de vie
 - ACB = mesure monétaire des résultats de santé (€, \$, ...)

Introduction à l'évaluation économique en santé

Chapitre 3 : Calcul du RCEI et règles de décision dans le plan CE

Sylvie Boyer, Enseignant-chercheur au SESSTIM, UMR INSERM-IRD-AMU



SESSTIM, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France

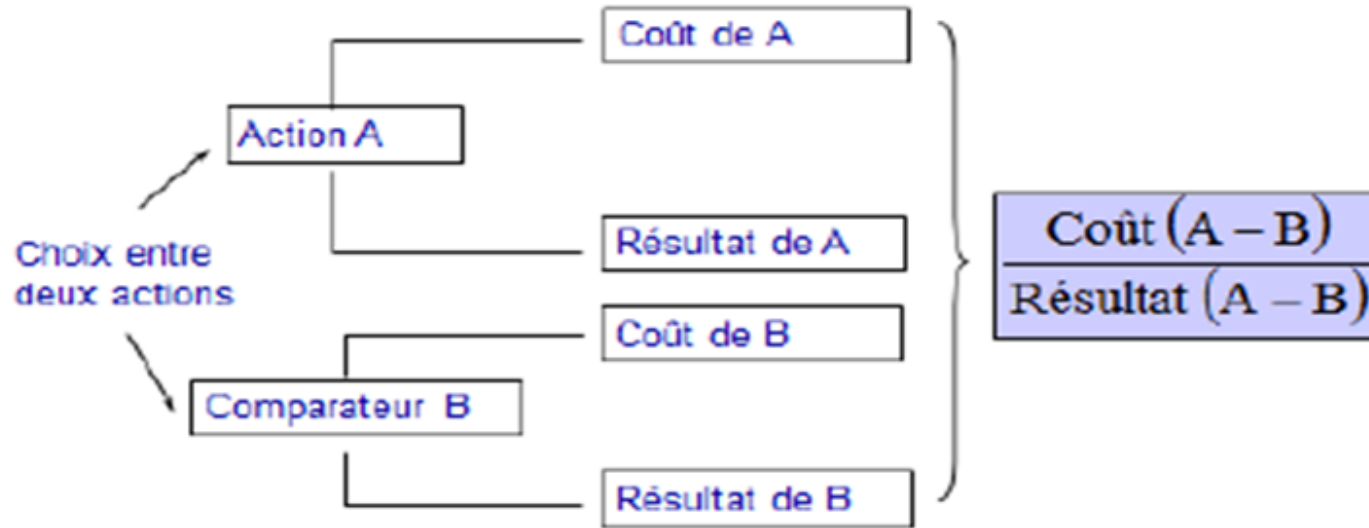
<http://sesstim.univ-amu.fr/>

Chapitre 3 : Calcul du RDCR et règles de décision dans le plan coût-efficacité (CE)

Plan du chapitre 3 :

- Rappels :
 - définition et calcul du ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)
 - principe des règles de décision dans l'évaluation économique
- Interprétation des résultats dans le plan coût-efficacité
 - présentation du plan coût-efficacité
 - règles de décision dans les 4 quadrants du plan CE
 - quelle valeur attribuer à λ ?

Calcul du ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

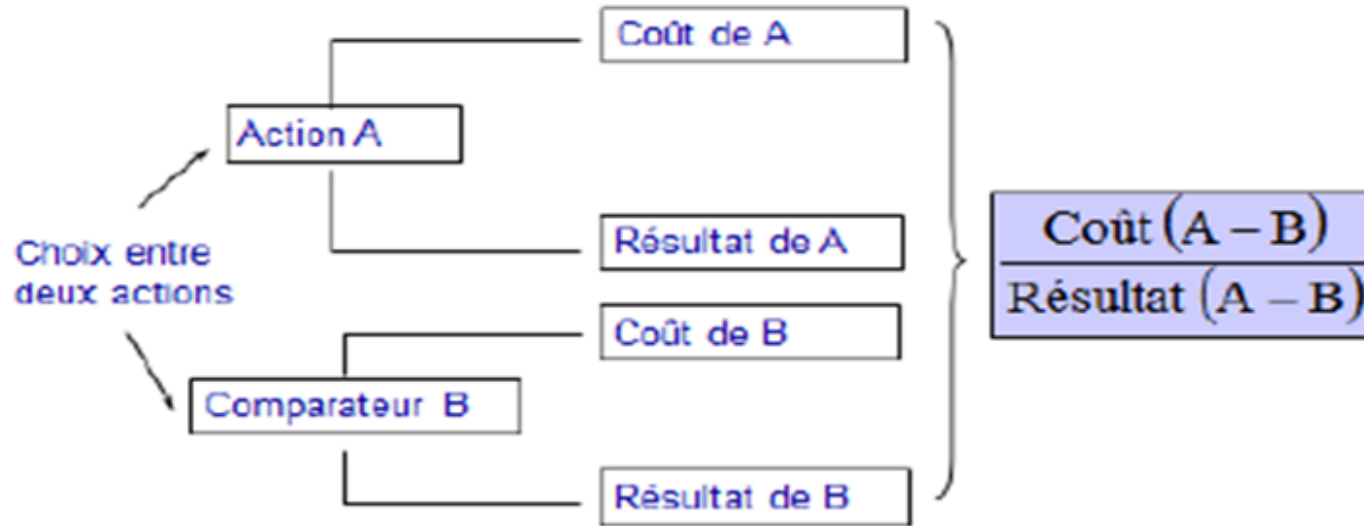


⇒ Rappel : Définition du RCEI = **ratio du coût différentiel entre les deux actions (A par rapport à B = comparateur) sur les résultats/effets différentiels de santé**

⇒ **Exemple** : A permet d'obtenir une survie moyenne de 2 ans pour un coût moyen de 20,000 euros et B une survie moyenne est de 1,5 ans pour un coût moyen de 10,000 euros

⇒ RCEI ?

Calcul du ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

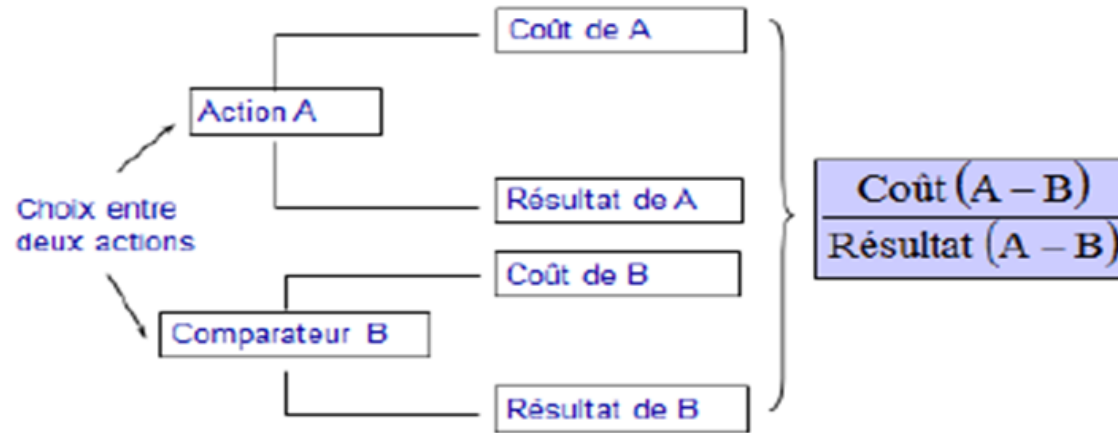


⇒ Rappel : Définition du RCEI = **ratio du coût différentiel entre les deux actions (A par rapport à B = comparateur) sur les résultats/effets différentiels de santé**

⇒ **Exemple** : A permet d'obtenir une survie moyenne de 2 ans pour un coût moyen de 20,000 euros et B une survie moyenne est de 1,5 ans pour un coût moyen de 10,000 euros

=> $\text{RCEI} = (20000 - 10000) / (2 - 1,5) = 20\,000 \text{ euros} / \text{année de vie}$

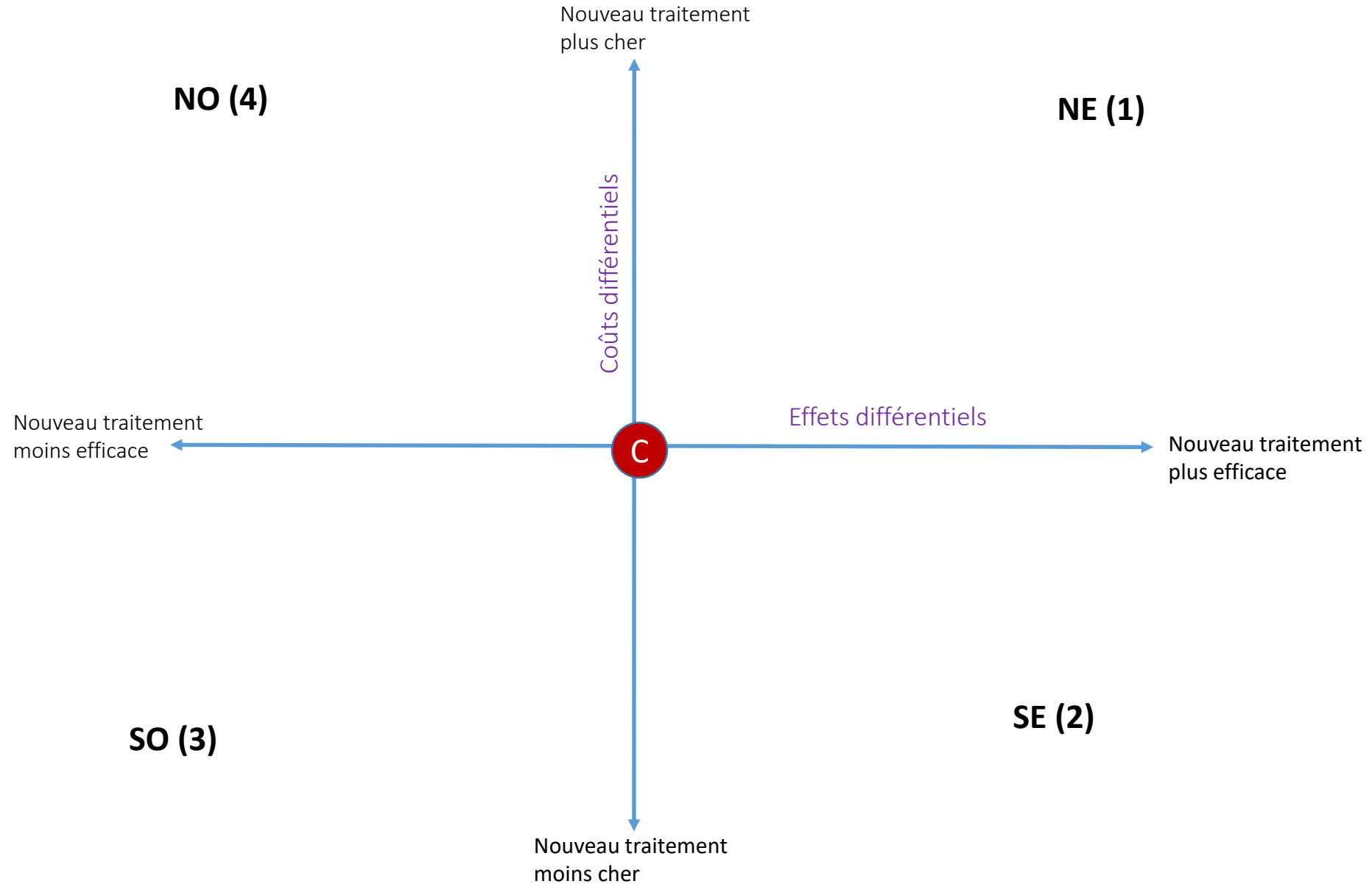
Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)



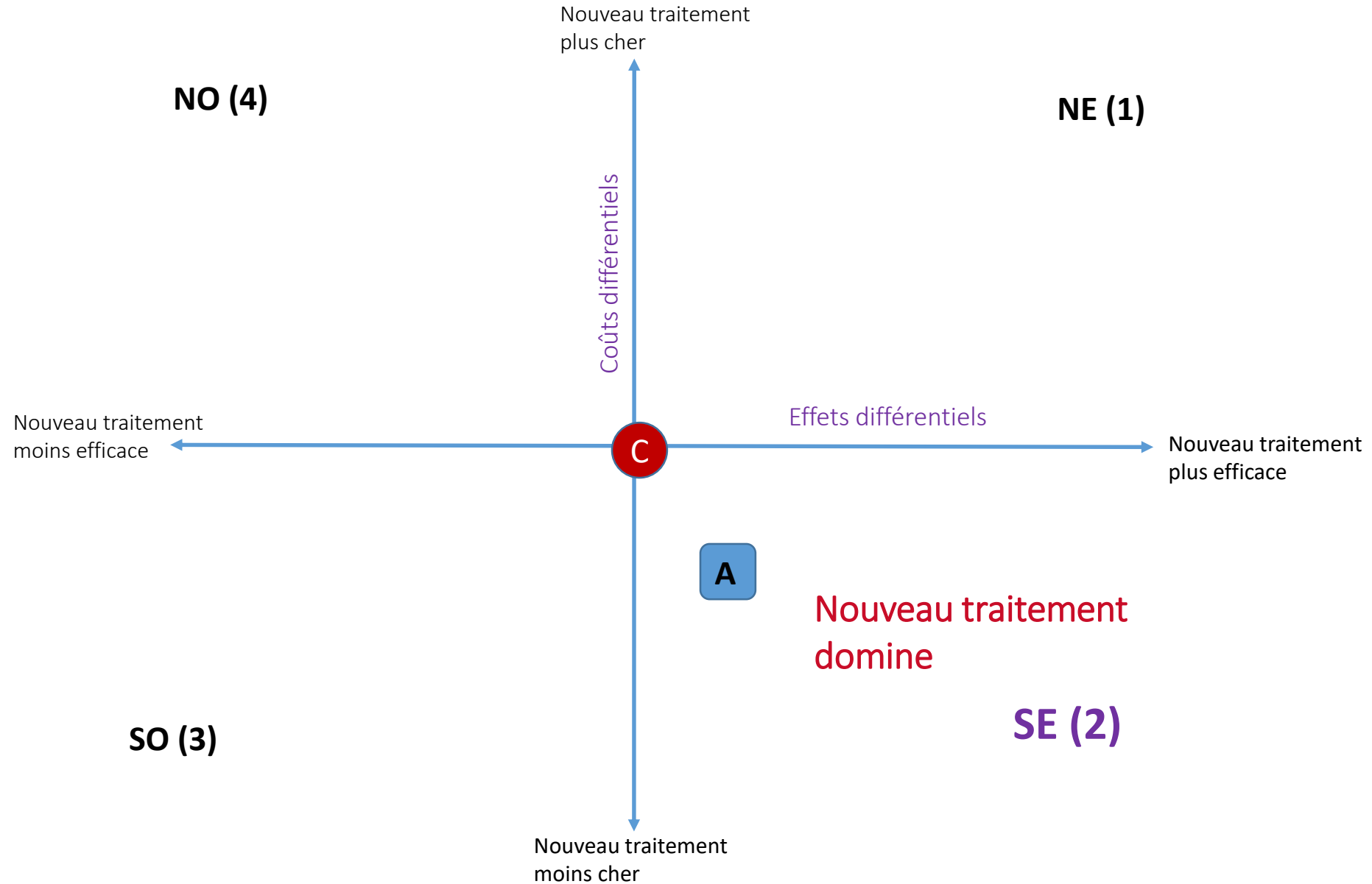
- ⇒ Exemple : A coûte 20,000 euros / patient et la survie moyenne est de 2 ans; B coûte 10,000 euros / patient et la survie moyenne est de 1,5 ans
- ⇒ $\text{RCEI} = 20\,000 \text{ euros} / \text{année de vie gagnée} \Rightarrow \text{A est-il coût-efficace ?}$
- ⇒ La conclusion dépend de combien nous (= la collectivité) sommes prêts à payer pour gagner une année de vie
- ⇒ Comparaison du RCEI **au seuil d'acceptabilité (willingness to pay)** = coût que la collectivité consent à payer pour obtenir une unité de santé supplémentaire (année de vie ou QALY)

Interprétation des résultats dans le plan coût-efficacité et règles de décision

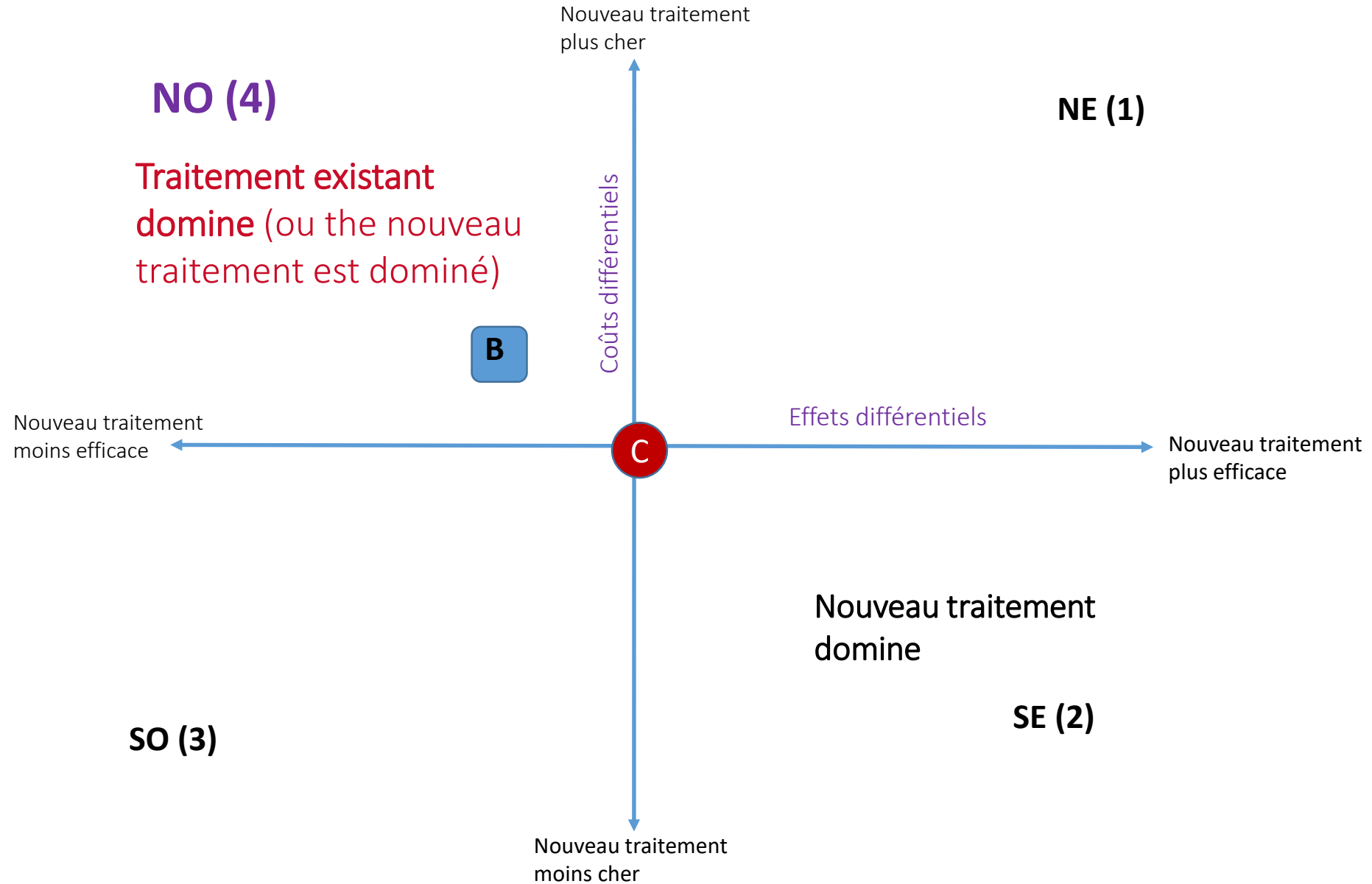
Le Plan coût-efficacité



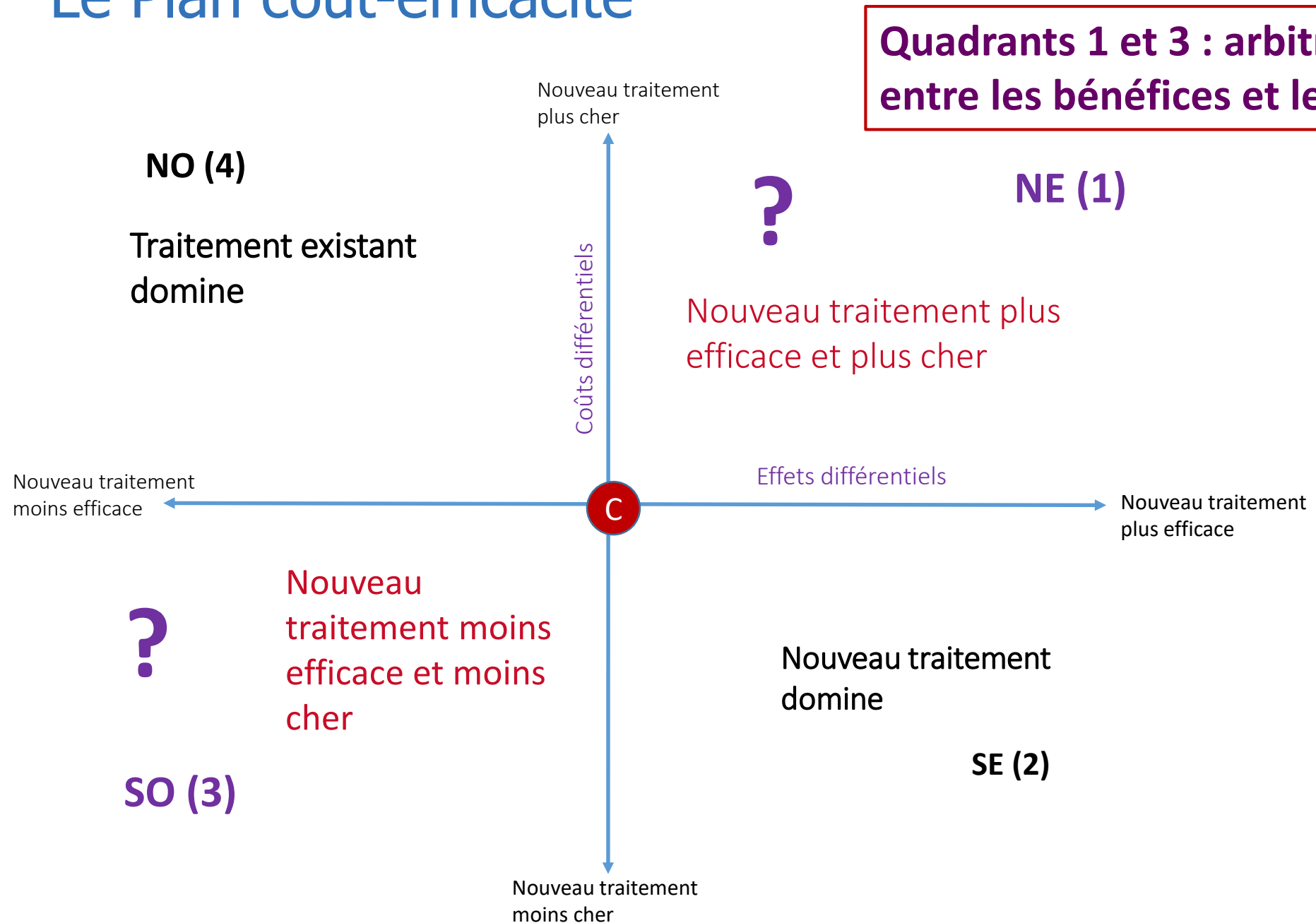
Le Plan coût-efficacité



Le Plan coût-efficacité

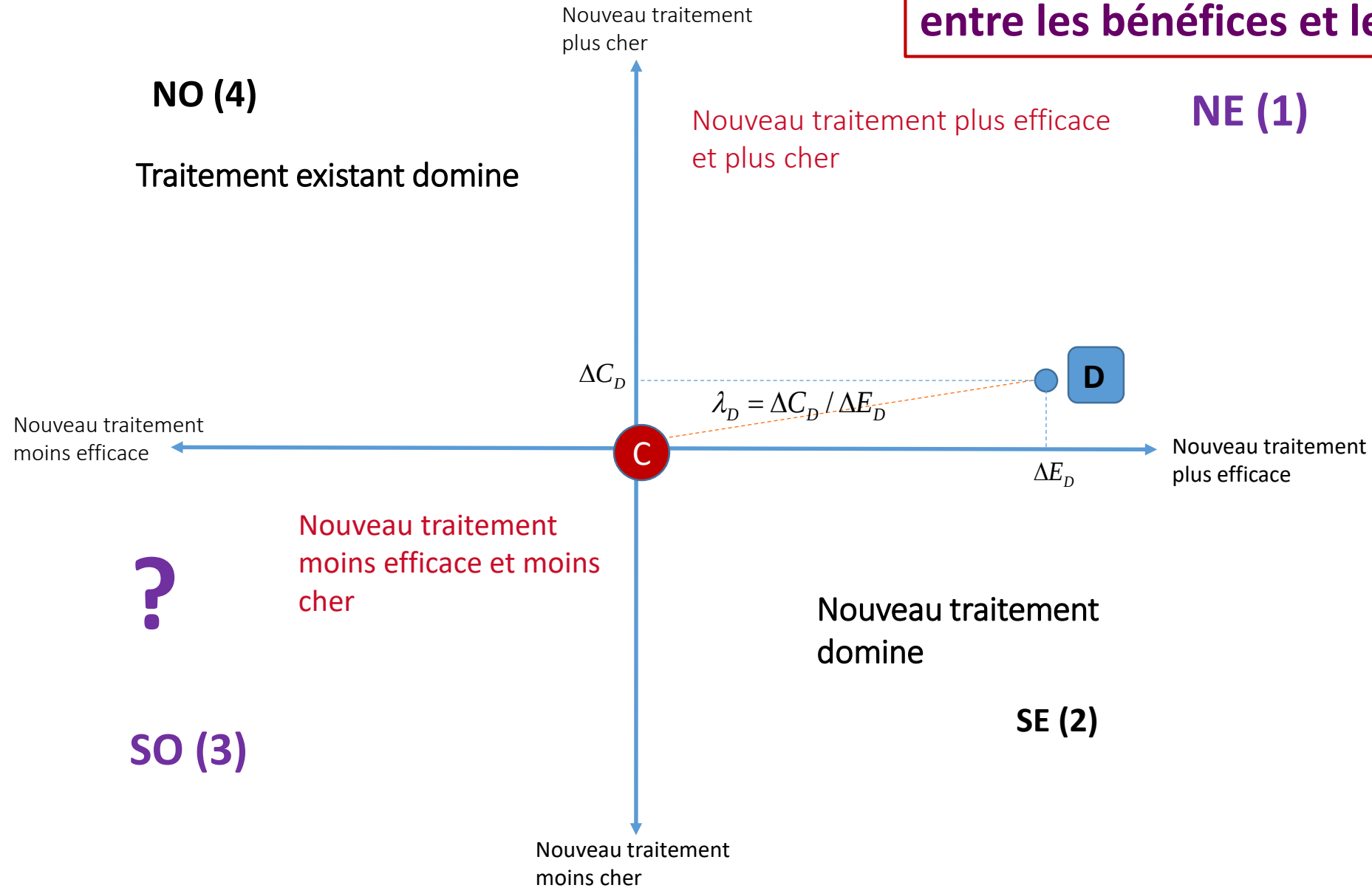


Le Plan coût-efficacité



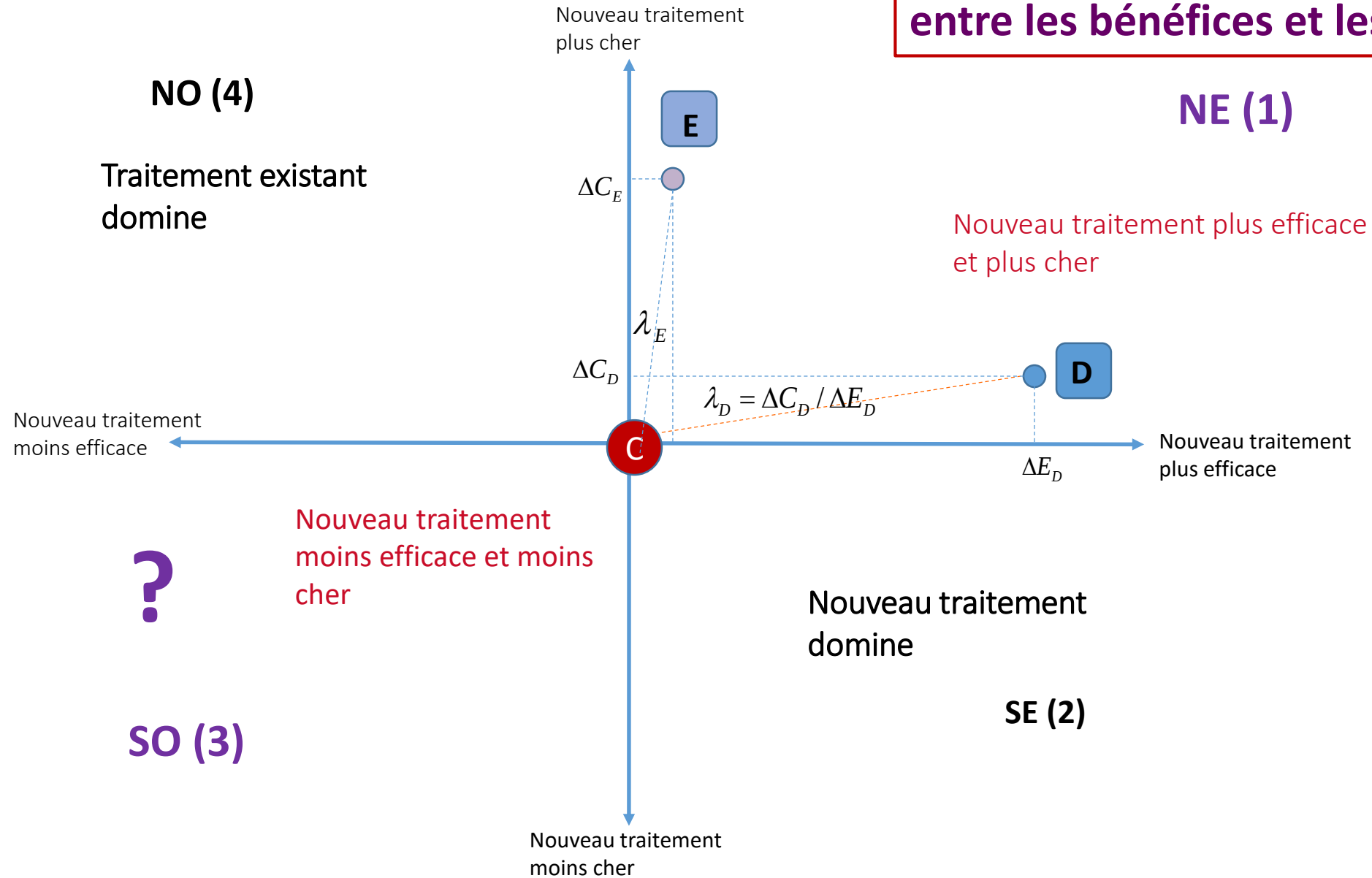
Le Plan coût-efficacité

Quadrants 1 et 3 : arbitrage entre les bénéfices et les coûts

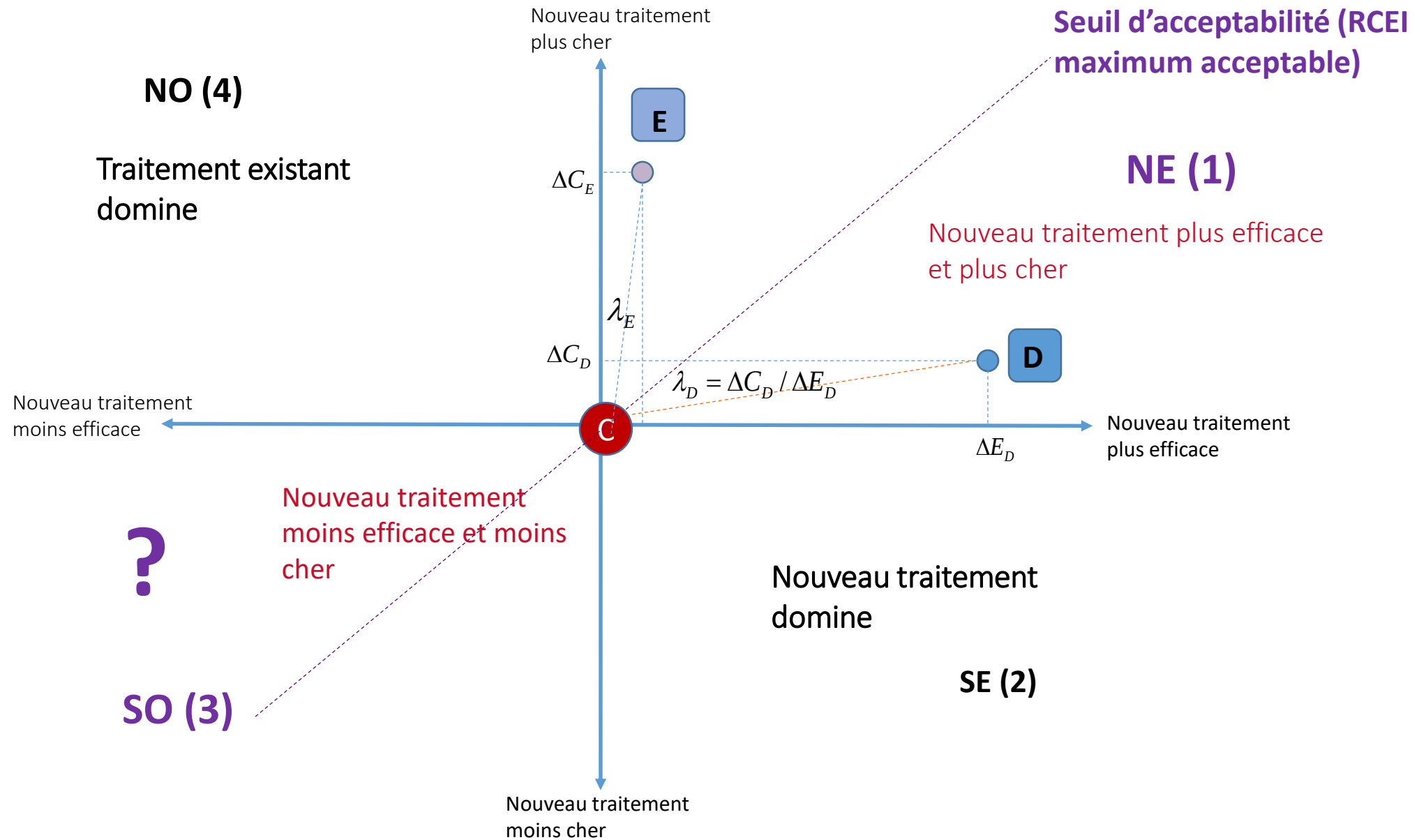


Le Plan coût-efficacité

Quadrants 1 et 3 : arbitrage entre les bénéfices et les coûts



Le Plan coût-efficacité



Règle de décision dans le quadrant 1 (NE)

- **Choix de l'intervention si $RCEI < \lambda$**
 - **λ = seuil d'acceptabilité** : coût maximum que la collectivité consent à payer pour obtenir une unité de santé supplémentaire (ou valeur sociétale pour une unité d'efficacité supplémentaire)

Quelle valeur attribuer à λ ?

- En GB (recommandations du NICE – National Institute for Health and Care Excellence) :
 - ✓ Si RCEI est < £20 000 (i.e. 23 300 euros) par QALY => coût-efficace
 - ✓ Si RCEI est compris entre £20 000 et £30 000 (i.e. 34 900 euros) => décision prend en compte des critères additionnels
 - ✓ Si RCEI > £30 000 (i.e. 34 900 euros) => non coût-efficace
- Selon OMS :
 - ✓ intervention coût-efficace si RCEI < 3 x PIB par hab
 - ✓ intervention très coût-efficace si RCEI < PIB par hab
- En France aucune valeur de référence n'est à ce jour spécifiée par la HAS
 - ✓ Valeur utilisée dans études = 30 000 à 50 000 euros / QALY

Règle de décision dans le quadrant 3 (SO)

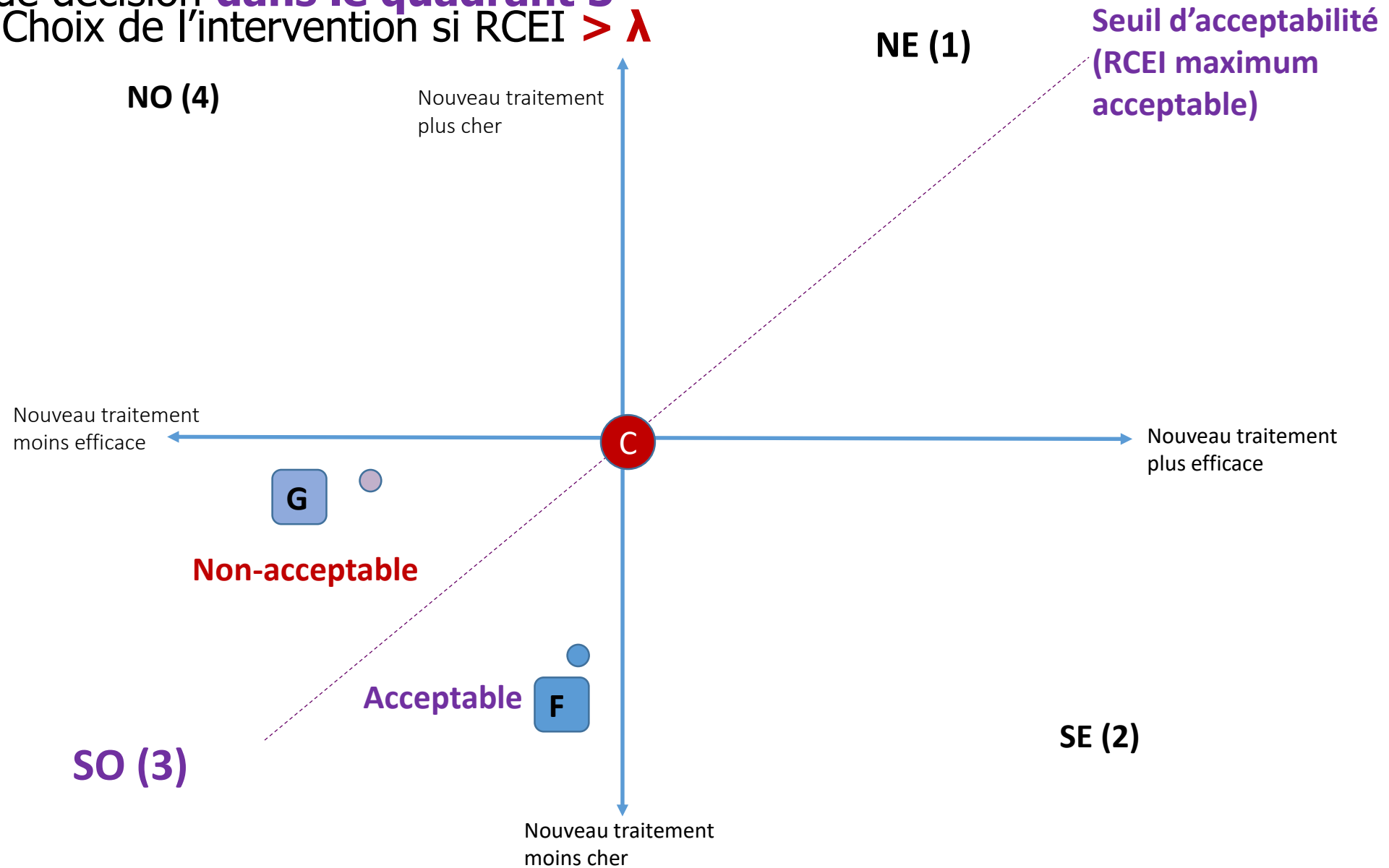


- **Choix de l'intervention si $RCEI > \lambda$**

- **$\Delta C < 0$ et $\Delta E < 0$** : des coûts peuvent être épargnés mais il faut alors accepter de perdre certains bénéfices de santé
- l'intervention sera acceptable si les coûts évités sont importants et la perte d'efficacité faible => **plus le RCEI est élevé plus l'intervention est acceptable**
=> important de repérer les interventions dans le plan CE pour éviter les erreurs d'interprétation

Représentation dans le plan coût-efficacité

- Règle de décision **dans le quadrant 3**
(SO): Choix de l'intervention si $RCEI > \lambda$



Conclusion – A retenir

- **Dans les quadrants SE et NO** : non nécessaire de calculer le RCEI
 - Dans le quadrant SE : la nouvelle intervention est dominante (moins cher et plus efficace)
 - Dans le quadrant NO : la nouvelle intervention est dominée (plus cher et moins efficace)
- **Dans les quadrants NE et SO** : arbitrage à faire entre les coûts et les bénéfices de santé (on ne gagne pas sur les 2 dimensions) => calcul du RCEI et comparaison au seuil d'acceptabilité λ
 - Dans le quadrant NE : intervention est considérée coût-efficace si le $RCEI < \lambda$
 - Dans le quadrant SO : intervention est considérée coût-efficace si le $RCEI > \lambda$

Introduction à l'évaluation économique en santé



Chapitre 4 : Recommandations de bonnes pratiques de la HAS

Sylvie Boyer, Enseignant-chercheur au SESSTIM, UMR INSERM-IRD-AMU



Chapitre 4 : Recommandations de bonnes pratiques de la HAS

Plan du Chapitre 4 :

- Des recommandations de bonnes pratiques pour la conduite des études d'évaluation économique : pour quoi faire ?
- Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les principaux points méthodologiques
- « Checklist » pour une évaluation critique d'études d'évaluation économique

Recommandations de bonnes pratiques

- Développement de recommandations de bonnes pratiques pour la conduite d'évaluation économique depuis les années 1990 dans la plupart des pays européens
 - **GB** : Recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008)
 - **Allemagne** : Recommandations de l'Institut pour la Qualité et l'Efficiency des Soins de Santé (IQWiG) (2009)
 - **France** : Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (2011)

➤ Objectifs :

- Améliorer la **crédibilité** (qualité, transparence et homogénéité) des études
- Améliorer la **comparabilité** entre les études
- Améliorer la **prise en compte des résultats des études dans les processus de décisions** dans les politiques de santé

Recommandations de la Haute Autorité de Santé

- Première version élaborée en 1996-1997 par des chercheurs, des autorités de santé et des entreprises pharmaceutiques
 - Publiée par le Collège des Economistes de la santé en Avril 1997
 - Révisée in 2003 and 2010
 - In 2011 : nouvelle version publiée par la HAS
 - *"Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS"*
- Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

Recommandations de la HAS sur les principaux points méthodologiques

Points méthodologiques clés :

- Choix de la méthode d'évaluation (AMC, ACE, ACU, ACB)
- Choix du point de vue (ou perspective)
- Choix des interventions/stratégies à comparer
- Choix de l'horizon temporel
- La méthode d'actualisation
- Mesure des effets / résultats de santé
- Mesure des coûts
- Présentation et interprétation des résultats

Choix de la méthode d'évaluation économique

→ **AMC, ACE, ACU ou ACB ?**

- Deux méthodes de référence: ACE et ACU
 - Choix entre les 2 dépend de la nature des effets attendus des interventions
 - Si QDV = effet important des interventions → ACU
 - Si QDV n'est pas un effet important des interventions → ACE
- AMC : conditions d'utilisation très limitées → effets identiques des interventions doit être démontrés
- ACB : difficultés méthodologiques liées à la valorisation monétaire des bénéfices de santé
 - complexes à mettre en œuvre
 - comparabilité entre études limitées du fait du faible nombre d'études

Choix du point de vue (ou perspective)

→ **Recommandations :**

- Analyse de référence : perspective suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions étudiées
 - Les coûts de production des interventions étudiées sont identifiées, mesurées et valorisées indépendamment de leur source de financement
 - Les résultats ou effets de santé sont identifiés et mesurés selon la perspective des population affectées par les interventions étudiées

Choix des interventions/stratégies à comparer

- **Rappel : Démarche comparative** = analyse comparative de différentes interventions de santé (diagnostiques, thérapeutiques ou préventives)
 - Identifier **toutes** les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée
 - **Choix argumenté** des interventions inclues / exclues
 - Prévoir un **comparateur adapté**
 - La meilleure intervention alternative (traitement recommandé)
 - OU l'intervention utilisée habituellement en routine
 - OU (dernier choix) le statu quo (= « ne rien faire »)
 - Décrire **précisément** les interventions évaluées

Choix d'un horizon temporel

Rappel : Horizon temporel = durée de l'analyse i.e. durée au cours de laquelle seront mesurées les effets de santé et les coûts associés à la mise en place des interventions

→ **Horizon court, moyen ou long ?**

- **Recommandation** : suffisamment long pour évaluer les effets des différentes interventions sur les résultats de santé
 - Idéalement : horizon temporel = durée de la maladie / traitement évalué
 - Ex: pour maladie chronique, le bon horizon temporel peut être la durée de vie du patient
 - MAIS la mise en place d'études à long terme est onéreuse
 - Recours conseillé à la modélisation pour estimer les effets à long terme des différentes interventions

La méthode d'actualisation

- Le choix de r n'est pas neutre

→ plus r est grand, plus les coûts futurs sont minimisés

Par ex: si $r=3\%$, 1000 euros dans un an = 971 euros ; si $r=10\%$, 1000 euros dans un an = 909 euros

- **Recommandations :**

→ Actualiser les coûts et les effets de santé au même taux

→ Dans l'analyse principale : Utiliser le taux d'actualisation recommandé par le gouvernement pour les projets du secteur public : 4% pour les 30 premières années, puis 2%

→ dans les analyses de sensibilité : $r=[0\%-5\%]$

Mesure de l'efficacité dans l'ACE

- Choisir un critère d'efficacité principal en fonction de la nature des effets / résultats de santé attendus
 - Critère préféré = **durée de vie**
 - Sinon (par ex: si les données nécessaires à la mesure de la survie ne sont pas disponibles ou s'il n'est pas possible de les produire à un coût et dans un délai raisonnable) :
 - critère prédictif de la survie (par ex : succès virologique pour le VIH)
 - critère qui a un intérêt en soi (par ex : diagnostic correct pour un nouveau test de diagnostic)

Mesure de l'utilité dans l'ACU

- Critère préféré = **QALY** = Quality-adjusted life years (Années de vie ajustées sur la qualité de vie)
 - Rappel : QALY est une mesure composite de la **qualité de vie (QDV) et de la quantité de vie** = une année de vie "corrigée / pondérée" par sa qualité de vie
- Utiliser les systèmes d'états de santé avec scores (ou pondération) basés sur les préférences et **validés en France** : EQ-5D et le HUI3

Mesure des coûts

- Analyse des **coûts de production** : coût d'une intervention de santé = valeur monétaire des ressources utilisées **pour produire l'intervention**
 - Nécessite : i) l'identification préalable des ressources entrant dans le processus de production, ii) leur mesure et iii) leur valorisation
 - Se placer en conditions réelles de mise en œuvre
- Seuls les coûts directs sont pris en compte
- Analyse des coûts indirects en analyse complémentaire (non inclus dans le coût total introduit dans le calcul du RCEI)

Présentation et interprétation des résultats

- **Méthodologie transparente**, notamment présentation claire et détaillée **des données et des sources mobilisées**
- **Estimation du RCEI** pour les interventions de santé sur la frontière d'efficience (i.e. non dominées)
 - présenter le détail des différentiels de coûts et de résultats
 - représenter les interventions dans le plan coût-efficacité
 - **estimer l'incertitude qui entourent le RCEI**
- Discuter **la robustesse de la conclusion** et identifier les conditions sous lesquelles la conclusion serait modifiée
 - Analyse critique des méthodes et données sur lesquelles repose l'évaluation
 - Analyse critique des méthodes utilisées pour les analyses de sensibilité
 - => Identifier et discuter les **limites** de l'étude

Conclusion: a checklist pour évaluer la qualité d'une étude d'évaluation économique (1/2)

Rationnel et objectifs :

1. Une question précise est-elle posée et les objectifs sont-ils clairement définis ?

Méthodes :

1. Quel type d'analyse économique a été réalisé ? Le choix vous semble-t-il pertinent ?
2. Quelles sont les stratégies évaluées ? Le choix des stratégies est-il correctement justifié & pertinent ?
3. Quelle est la perspective (ou le point de vue) de l'étude ?
4. L'ensemble des coûts et des effets des stratégies évaluées sont-ils correctement identifiés ? L'horizon temporel considéré est-il adapté ?
5. Comment est mesurée l'efficacité ? Le critère choisi est-il approprié et son choix est-il justifié ?
6. Quels sont les coûts pris en compte dans l'analyse ? Les coûts considérés sont-ils cohérents avec la perspective retenue ?
7. Les sources de données utilisées sont-elles clairement présentées ?

Conclusion: a checklist pour évaluer la qualité d'une étude d'évaluation économique (2/2)

Analyses de l'incertitude et présentation des résultats :

- 8. Les résultats sont-ils présentés en termes différentiels ?
- 9. Les auteurs ont-ils présenté le RCEI et pris en compte de façon appropriée l'incertitude ?

Interprétation et discussion des résultats :

- 10. Les résultats sont-ils robustes (ou autrement dit les analyses de sensibilité modifient-elles les résultats de l'étude ?)
- 11. Les principales limites de l'étude sont-elles discutées par les auteurs ?

Bibliographie – Recommandations des institutions de santé pour la conduite d'évaluation économique

- Recommandations de la Haute Autorité de Santé, France
 - *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*, Haute Autorité de Santé, Octobre 2011: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), UK :
 - Guide to the methods of technology appraisal, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008: <http://www.nice.org.uk/media/b52/a7/tamethodsguideupdatedjune2008.pdf>