



CANLLAW 019 TECHNOLEG IECHYD CYMRU (HTW) (Gorffennaf 2020)

Trawsblaniad bôn-gell gwaedfagol awtologaidd er mwyn trin pobl sydd â sglerosis ymledol atglafychol-ysbeidiol sydd wedi'i drin yn flaenorol

Canllaw HTW:

Mae'r dystiolaeth yn cefnogi mabwysiadu trawsblaniad bôn-gell gwaedfagol awtologaidd (AHSCT) fel mater o drefn ar gyfer cleifion sydd â sglerosis ymledol atglafychol-ysbeidiol sydd wedi'i drin yn flaenorol (RRMS) mewn cleifion sydd â symptomau sy'n dod yn ôl, er gwaethaf triniaeth flaenorol gyda therapïau addasu clefydau.

Mae defnydd AHSCT yn cynyddu goroesiad heb waethygu, yn arafu dechreuad anabledd ac yn gwella ansawdd bywyd o gymharu â therapïau addasu clefydau (DMT). Dylai cleifion gael eu dewis ar gyfer AHSCT gan Dimau Amlddisgyblaeth (MDT) MS-AHSCT arbenigol gyda chynrychiolaeth niwrolegol a haemotolegol. Dylid darparu'r driniaeth AHSCT mewn canolfannau a achredir yn broffesiynol gyda gwasanaethau niwro-adsefydlu a chefnogaeth ar gael er mwyn rhoi'r budd mwyaf i gleifion y driniaeth. Dylai cydsyniad cleifion gynnwys darpariaeth digon o wybodaeth i gefnogi gwneud penderfyniadau a rennir a sicrhau bod cleifion yn deall diogelwch, effeithiolrwydd ac ansicrwydd sy'n gysylltiedig ag AHSCT yn ogystal â therapïau amgen.

Canfu dadansoddiad defnyddioldeb cost bod triniaeth gydag AHSCT yn fwy effeithiol a llai costus na DMT ymhlith pobl sydd ag RRMS gweithredol iawn.

Argymhellir ymchwil pellach i effeithiolrwydd AHSCT gan ddefnyddio RCT a DMT effeithiol iawn priodol dros gyfnodau hwy o amser.

Pam wnaeth Technoleg Iechyd Cymru (HTW) arfarnu'r pwnc hwn?

Cyflwr a nodweddir gan batrwm rheolaidd o symptomau niwrolegol sy'n peri anabledd yw sglerosis ymledol atglafychol-ysbeidiol (RRMS). Dros amser bydd tua dwy ran o dair o gleifion yn datblygu anabledd sy'n gwaethygu ac mae'r diagnosis yn esblygu i sglerosis ymledol gwaethygol eilaidd. Y driniaeth safonol ar gyfer RRMS yw therapïau addasu clefydau (DMT) wedi'u targedu ar y system imiwnedd sy'n fwyaf tebygol o fod yn effeithiol ar gyfer cam atglafychol-ysbeidiol MS ond sy'n llai effeithiol wrth i'r clefyd ddatblygu. Oherwydd diffyg therapïau effeithiol ar gyfer MS gwaethygol, mae'n bwysig trin RRMS yn gynnar ac yn ffyrnig fel y gellir oedi neu atal datblygiad y clefyd. Triniaeth cleifion mewnol, dwys ac untro yw trawsblaniad bôn-gell gwaedfagol awtologaidd (AHSCT) sydd â'r nod o ailosod system imiwnedd claf. Yn seiliedig ar y nifer a amcangyfrifir o bobl yng Nghymru sydd ag RRMS, mae arbenigwyr clinigol yn amcangyfrif bod

carfan fechan o bobl sydd chlefyd nas rheolir yn ddigonol er gwaethaf DMT effeithiol iawn a allai fod yn gymwys ar gyfer triniaeth gydag AHSCT. Nid oes AHSCT ar gyfer cleifion sydd ag MS yn bodoli ar hyn o bryd yng Nghymru, er bod rhai cleifion o Gymru wedi derbyn triniaeth AHSCT yn Lloegr gan iddynt gymryd rhan mewn astudiaethau ymchwil.

Hysbyswyd HTW am y pwnc gan Bwyllgor Gwasanaethau Iechyd Arbenigol Cymru (WHSSC).

Statws canllaw HTW yw y dylai'r GIG yng Nghymru fabwysiadu'r canllaw hwn neu gyfiawnhau pam nad yw wedi ei ddilyn. Bydd HTW yn arfarnu effaith ei ganllaw.

Crynodeb o'r Dystiolaeth

Cyfeiriwch at Adroddiad Arfarnu Tystiolaeth 019 (EAR019) i gael adroddiad llawn o'r dystiolaeth sy'n cefnogi'r Canllaw hwn.

Mae'r EAR hwn wedi'i addasu o'r datganiad cyngor a gynhyrchwyd gan Grŵp Technolegau Iechyd yr Alban (SHTG), "Autologous haematopoietic stem cell transplant for patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis not responding to high-efficacy disease modifying therapies", a gyhoeddwyd yn 2019. Cynhwyswyd un treial rheoledig ar hap (RCT), Treial Trawsblaniad Bôn-gell Rhyngwladol Sglerosis Ymledol (MIST), yn natganiad cyngor SHTG ac ni nodwyd unrhyw RCT pellach yn cymharu AHSCT gydag arfer presennol ar gyfer pobl sydd ag MS (yn benodol RRMS neu dermau cysylltiedig) ar gyfer yr adroddiad hwn. Nodwyd pedwar adolygiad systematig, yr oedd un ohonynt wedi'i gynnwys yn natganiad cyngor SHTG. Nodwyd deg astudiaeth gynradd arall nad oedd wedi'u cynnwys yn yr adolygiadau systematig. Mae'r dystiolaeth yn yr astudiaethau cynradd wedi'i chyfyngu gan yr amrywioldeb mewn protocolau triniaeth (rheolaethau cyflyru), meini prawf cynnwys cleifion, diffiniadau canlyniadau, diffyg triniaeth gymharol a chyfnodau dilyn i fyny byr.

Roedd y dystiolaeth a gafwyd o'r RCT, yr astudiaethau perthnasol yn yr adolygiadau systematig a'r deg astudiaeth gynradd ychwanegol yn ymwneud â nifer o ganlyniadau clinigol perthnasol (dros ugain ohonynt). Dau fesur yr adroddwyd arnynt yn fwyaf eang (yn cynnwys yr RCT) yw 'dim tystiolaeth o weithgaredd clefyd' (NEDA) a graddfa statws anabledd estynedig (EDSS). Cyrhaeddwyd NEDA-3 gan 76% a 70% o gleifion wedi 24 mis a pum mlynedd wedi AHSCT yn y drefn honno (dwy astudiaeth, poblogaeth RRMS) gyda NEDA-4 yn cael ei gyrraedd gan 50% bum mlynedd wedi AHSCT. Disgrifiodd draean o'r astudiaeth gyrrhaeddiad NEDA-3 gan 90%, 70% a 60% o gleifion RRMS wedi un, dwy a thair blynedd wedi AHSCT yn y drefn honno. Adroddodd astudiaeth ddim ar hap bod NEDA-3 yn uwch ar gyfer AHSCT o gymharu ag alemtuzumab ar gyfer cleifion RRMS a chanfu'r RCT MIST hefyd bod NEDA-3 yn sylweddol uwch ar gyfer AHSCT o gymharu â DMT. Gwelwyd gostyngiad mewn EDSS o'r llinell sylfaen gyda AHSCT ym mhob astudiaeth, ac eithrio un, a adroddodd y pwynt terfyn hwn (dwy ar bymtheg o astudiaethau). Fe wnaeth EDSS hefyd leihau pan adroddwyd ar gyfer RRMS yn benodol (chwe astudiaeth). Canfu'r RCT MIST bod y gwahaniaeth mewn EDSS rhwng AHSCT a DMT blwyddyn wedi AHSCT yn ystadegol arwyddocaol o blaid AHSCT.

Ni nodwyd unrhyw astudiaethau yn gwerthuso effeithiolrwydd cost AHSCT ar gyfer sglerosis ymledol atglafychol-ysbeidiol sydd wedi'i drin yn flaenorol.

Datblygodd HTW ddadansoddiad defnyddioldeb cost er mwyn penderfynu ar effeithiolrwydd cost AHSCT o gymharu â DMT ar gyfer pobl sydd ag RRMS gweithredol iawn. Defnyddiwyd model Markov i amcangyfrif costau a blynyddoedd o fywyd wedi'u haddasu yn ôl ansawdd (QALY) dros orwel amser pum mlynedd, o safbwynt GIG y DU a gwasanaethau cymdeithasol personol. Disgowntiwyd costau a QALY ar 3.5% y flwyddyn fel yr argymhellwyd yn achos cyfeirio NICE. Canfuwyd mai AHSCT oedd y cryfaf (mwy effeithiol a llai costus na DMT) yn y rhan fwyaf o'r sefyllfaoedd a fodelwyd gyda rhai eithriadau nodedig. Yn y sefyllfaoedd hyn, gwelwyd bod AHSCT yn dal yn fwy effeithiol ond gwelwyd hefyd ei fod yn fwy costus. Wrth gymharu yn erbyn pob DMT, canfuwyd bod y gymhareb cost-effeithiolrwydd ychwanegol (ICER) yn £38,359 fesul QALY a enillwyd sy'n dangos nad oedd AHSCT yn gost effeithiol gan fod y ICER yn uwch na'r trothwy o £20,000 fesul QALY a enillwyd. Pan gymharwyd yn erbyn natalizumab yn unig, canfuwyd bod yr ICER yn £2,741 fesul QALY a enillwyd sy'n dangos bod AHSCT yn gost effeithiol gan ei fod yn is na'r trothwy o £20,000 fesul QALY a enillwyd. Cynhaliwyd dadansoddiad sensitifrwydd seiliedig ar debygolrwydd (PSA) i asesu'r ansicrwydd paramedr cyfunedig yn y model. Yn y dadansoddiad hwn, caiff y gwerthoedd cymedrig a ddefnyddiwyd yn yr achos sylfaenol eu disodli gan werthoedd a geir o ddsbarthiadau o amgylch y gwerthoedd cymedrig. Rhedir y model 10,000 o weithiau. Ar

drothwy o £20,000 fesul QALY, canfuwyd bod gan AHSCT 100% o debygolrwydd o fod yn gost effeithiol tra bod gan ofal safonol gyda DMT 0% o debygolrwydd o fod yn gost effeithiol.

Penderfynwyd ar y mecanwaith priodol ar gyfer ymgysylltu â chleifion a rhoddwyd ystyriaeth i safbwynt cleifion pan oedd hynny'n bosibl.

Ystyriaethau'r Panel Arfarnu

- Disgrifiodd yr arbenigwyr clinigol wrth y Panel Arfarnu bod RRMS yn glefyd ymosodol ac un sy'n achosi anabledd a phan fo symptomau'n ail-ddigwydd er gwaethaf defnydd DMT, cyfyngedig yw'r dewisiadau ar gyfer triniaeth. Eglurodd yr arbenigwyr bod cleifion sydd ag RRMS yn aml yn ifanc a'r cyflwr yn anodd eu rheoli gyda'r rhagolygon o gael anabledd yn datblygu os bydd DMT yn dod yn llai effeithiol.
- Disgrifiodd yr arbenigwyr clinigol wrth y Panel Arfarnu y llwybr gofal presennol ar gyfer cleifion sydd ag RRMS gan egluro bod gan wahanol DMT lefelau gwahanol o effeithiolrwydd o ran triniaeth. Mae gan y rheini sydd ag effeithiolrwydd cymedrol risg cymedrol o ddigwyddiadau niweidiol tra bod therapïau effeithiolrwydd uwch yn gysylltiedig â risg uwch o ddigwyddiadau niweidiol. Eglurodd yr arbenigwyr bod y rhan fwyaf o bobl yn cael eu sefydlogi drwy ddefnydd DMT effeithiolrwydd uwch.
- Eglurodd yr arbenigwyr clinigol wrth y Panel bod AHSCT yn cael ei ystyried ar hyn o bryd fel trydydd neu bedwerydd therapi yn y llinell pan fydd symptomau'n ail-ddigwydd er gwaethaf defnydd DMT. Eglurodd yr arbenigwyr hefyd, fodd bynnag, wrth i dystiolaeth ddod i'r amlwg, mae'n bosibl y gallai'r trothwy ar gyfer AHSCT fod yn is gyda'r bwriad o sefydlu gwell rheolaeth o'r symptomau RRMS ar gam cynharach o'r clefyd, er mai tybiannol yw hyn ar hyn o bryd.
- Derbyniodd y Panel Arfarnu gyfrif ar lafar gan gynrychiolydd claf a ddisgrifiodd ei phrofiad unigol ei hun yn arwain at ddiagnosis o MS, ei hymchwiliad ac ystyriaeth i ddewisiadau o ran triniaeth. Disgrifiodd y claf ei phrofiad o dderbyn AHSCT (y tu allan i'r DU) a'i gwelliant o ran symptomau ers cael triniaeth. Soniodd cynrychiolydd y claf am elfennau corfforol ac emosiynol y clefyd sy'n bodoli'n barod yn ogystal â'r triniaethau a dderbyniwyd a hefyd yr effeithiau mae hyn wedi'i gael ar ei bywyd teuluol a'i phrofiadau y tu allan i'r cartref. Esboniodd y claf wrth y Panel Arfarnu ei bod yn teimlo bod AHSCT wedi atal ond heb wella ei chlefyd ond soniodd am welliannau sylweddol mewn lles corfforol a meddyliol ac ansawdd bywyd yn gyffredinol. Roedd cynrychiolydd y claf yn ddiolchgar am y buddion y mae wedi'i gael gan AHSCT ac nid oedd yn edifar o gwbl y driniaeth a dderbyniodd.
- Yn ei broses gwneud penderfyniadau, rhoddodd y Panel Arfarnu ystyriaeth i dystiolaeth oedd wedi'i chyhoeddi yn ogystal â mewnbwn arbenigwyr clinigol a chleifion. Daeth Panel i'r casgliad bod tystiolaeth glinigol yn cefnogi effeithiolrwydd AHSCT mewn cleifion sydd â symptomau sy'n ail-ddigwydd er gwaethaf triniaeth gyda DMT. Mae'r astudiaethau clinigol yn dynodi bod AHSCT yn arwain at gynnydd sylweddol mewn goroesi heb waethygu, oedi mewn anabledd a gwelliant mewn ansawdd bywyd o gymharu â DMT. Daeth y Panel i'r casgliad bod y dystiolaeth ysgrifenedig ac ar lafar gan arbenigwyr clinigol hefyd yn cadarnhau effeithiolrwydd AHSCT. Nododd y Panel bod treialon clinigol yn mynd rhagddynt sy'n cymharu AHSCT gyda gwahanol DMT effeithiol iawn a bydd canlyniadau'r astudiaethau hyn yn ychwanegu at ac yn cryfhau'r sail tystiolaeth glinigol yn y man.
- Hysbysodd yr arbenigwyr clinigol y Panel bod digwyddiadau niweidiol a all beryglu bywyd yn bosibl gydag AHSCT ond gyda gwelliannau mewn darpariaeth triniaeth (yn benodol rheolaethau cyflyru) gwelwyd lleihad mewn marwolaethau cysylltiedig â thrawsblaniad yn eu practis. Daeth y Panel i'r casgliad bod diogelwch AHSCT yng nghyd-destun natur ymosodgar y clefyd sy'n bodoli'n barod sy'n cael ei drin yn dderbyniol.
- Ystyriodd y Panel dystiolaeth economeg iechyd, yn fwyaf nodedig dadansoddiad defnyddioldeb cost newydd a gynhaliwyd gan HTW ar sail data treial MIST. Derbyniodd y Panel

gasgliadau'r dadansoddiad defnyddioldeb cost a dod i'r casgliad bod AHSCT ar gyfer cleifion sydd â RRMS gweithredol iawn yn fwy effeithiol a llai costus na DMT.

- Daeth y Panel Arfarnu i'r casgliad bod y dystiolaeth yn cefnogi mabwysiadu AHSCT fel mater o drefn ond ei fod yn teimlo bod darpariaeth AHSCT yng Nghymru ar gyfer y dynodiad hwn yn gofyn am nifer o ystyriaethau pwysig ychwanegol. Hysbysodd yr arbenigwyr clinigol y Panel am bwysigrwydd dewis cleifion yn ofalus drwy waith Tîm Amlddisgyblaeth Cymru Gyfan gyda chynrychiolaeth o arbenigwyr niwrolegol a haematolegol. Pwysleisiwyd pwysigrwydd sefydlu llwybr clinigol a gytunir i gefnogi hyn gan yr arbenigwyr. Dylai triniaeth gael ei darparu mewn canolfannau a achredir yn broffesiynol gyda gwasanaethau niwro-adsefydlu a chefnogaeth ar gael er mwyn rhoi'r budd mwyaf i gleifion y driniaeth. Dylai cydsyniad cleifion gynnwys darpariaeth digon o wybodaeth i gefnogi gwneud penderfyniadau a rennir a sicrhau bod cleifion yn deall diogelwch, effeithiolrwydd ac ansicrwydd sy'n gysylltiedig ag AHSCT yn ogystal â therapiau amgen.
- Cynghorwyd y Panel Arfarnu gan yr arbenigwyr clinigol ei bod yn debygol y bydd cyn lleied â dau i wyth o gleifion yng Nghymru sydd ar hyn o bryd yn bodloni'r meini prawf cynhwysiant a geir yn yr asesiad hwn, ond gall y nifer newid wrth i'r dystiolaeth ddod i'r amlwg o astudiaethau sy'n mynd rhagddynt. Roedd yr arbenigwyr yn cytuno bod y diffyg darpariaeth gwasanaeth AHSCT presennol yng Nghymru o bosibl yn annheg a bod y cynnig o AHSCT yng Nghymru yn debygol o arwain at well mynediad at driniaeth ar gyfer y grŵp anodd ei reoli hwn o gleifion. Nododd y Panel Arfarnu y gallai cleifion o Gymru sy'n bodloni'r meini prawf ar gyfer eu cynnwys yn y treialon clinigol sy'n mynd rhagddynt yn y DU (STAR-MS) gael cynnig triniaeth yn Llundain neu Sheffield fel rhan o'r astudiaeth, ond bydd angen cymeradwyaeth gan y comisiynydd ar gyfer Ceisiadau Cyllido Cleifion Unigol. Roedd y Panel yn cydnabod pwysigrwydd cefnogi astudiaethau ymchwil parhaus gyda safleoedd y DU, fel STAR-MS a BEAT-MS, gan annog cleifion cymwys o Gymru i gymryd rhan lle bo'n bosibl. Daeth y Panel i'r casgliad y byddai sefydlu gwasanaeth AHSCT ar gyfer trin cleifion sydd â RRMS yng Nghymru gyda chefnogaeth y comisiynydd nid yn unig yn gwella mynediad at ofal ond hefyd yn caniatáu i gleifion gael eu recriwtio'n haws i astudiaethau cenedlaethol a rhyngwladol.

Cyfrifoldebau ar gyfer ystyried y Canllaw hwn

Sefydlwyd Technoleg Iechyd Cymru (HTW) drwy argymhelliad Gweinidogaethol^{1,2} i gefnogi dull strategol a chenedlaethol ar gyfer canfod, arfarnu a mabwysiadu technolegau iechyd nad ydynt yn feddyginiaethau mewn lleoliadau iechyd a gofal. Mae Panel Arfarnu y HTW yn cynnwys uwch gynrychiolaeth o holl fyrddau Cymru ac mae ganddo awdurdod dirprwyedig i gynhyrchu canllawiau 'gan GIG Cymru, ar gyfer GIG Cymru'. Statws Canllawiau HTW yw 'mabwysiadu neu gyfiawnhau'. Mae Llywodraeth Cymru yn disgwyl bod Canllawiau HTW yn cael eu rhoi ar waith, gyda'r mabwysiadu'n cael ei archwilio'n rheolaidd gan HTW.³

Bwriedir i'r canllaw yn y ddogfen hon gynorthwyo gwneuthurwyr penderfyniadau system gofal Cymru i wneud penderfyniadau wedi'u seilio ar dystiolaeth wrth benderfynu ar safle technolegau iechyd ac felly gwella ansawdd gwasanaethau gofal.

Seiliwyd cynnwys y Canllaw HTW hwn ar y dystiolaeth a'r ffactorau oedd ar gael ar adeg ei gyhoeddi. Adolygwyd sail tystiolaeth ryngwladol ac ymgynghorwyd ag arbenigwyr allanol yn y pwnc ac aelodau pwyllgor HTW er mwyn rhoi'r dystiolaeth sydd ar gael yng nghyd-destun Cymru. Gofynnir i'r darllenwyr ystyried natur gyffredinol y dystiolaeth a adolygwyd i GIG Cymru ac y gallai treialon a thechnolegau newydd fod wedi dod i'r amlwg ers ei chyhoeddi gyntaf ac efallai nad yw'r dystiolaeth a gyflwynir yn gyfredol bellach. Cydnabyddir mai dim ond un o'r ffynonellau sydd eu hangen ar gyfer gwneud penderfyniad a chynllunio yw tystiolaeth.

Nid yw'r canllawiau hyn yn drech na chyfrifoldeb unigol gweithwyr iechyd proffesiynol i wneud penderfyniadau wrth arfer eu barn glinigol yng nghyd-destun amgylchiadau cleifion unigol, mewn ymgynghoriad â'r claf a/neu warcheidwad neu ofalwr.

Ni ellir defnyddio unrhyw ran o'r canllaw hwn heb i'r canllaw cyfan gael ei ddyfynnu'n llawn. Barn HTW ar y dyddiad a nodwyd yw'r canllaw hwn. Ni chaiff canllaw HTW ei ddiweddarau fel mater o drefn. Gall, fodd bynnag, gael ei ystyried ar gyfer ei adolygu os bydd rhanddeiliaid yn gofyn am hynny, yn seiliedig ar argaeledd tystiolaeth newydd a gyhoeddir sy'n debygol o newid yn sylweddol y canllaw a roddir.

Gellir gweld y gweithdrefnau gweithredu safonol sy'n amlinellu dulliau adolygu tystiolaeth HTW a fframwaith ar gyfer cynhyrchu ei ganllawiau ar wefan HTW.

Cydnabyddiaeth: Hoffai HTW ddiolch i'r unigolion a'r sefydliadau a ddarparodd sylwadau ar yr Adroddiad Arfarnu Tystiolaeth neu Ganllaw drafft HTW.

Gofynnwyd am ddatganiadau o fuddiannau gan yr holl adolygwyr. Cafodd yr holl gyfraniadau gan adolygwyr eu hystyried gan Grŵp Asesu HTW. Fodd bynnag, nid oedd gan adolygwyr rôl o ran awduraeth neu reolaeth olygyddol a barn Technoleg Iechyd Cymru yw'r farn a fynegir.

Cadeirydd, Panel Arfarnu Technoleg Iechyd Cymru

1. Cynulliad Cenedlaethol Cymru, Pwyllgor Iechyd a Gofal Cymdeithasol. Mynediad at dechnolegau meddygol yng Nghymru. Rhagfyr 2014.
2. Ymateb i Argymhellion gan y Pwyllgor Iechyd a Gofal Cymdeithasol: Ymchwiliad i Fynediad at Dechnolegau Meddygol yng Nghymru. Chwefror 2015.
3. Gething, V. Llythyr at holl Gadeiryddion Byrddau Iechyd parthed Cyllido ar gyfer Ysgogiad Nerfau Sacrol yng Nghymru. VG_01655_17. Medi 2017.



Trwyddedir y gwaith hwn o dan [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).