



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 01-04-2022

CKR

Sagsnr. 03-0502-7

+45 20526429

Bilag 1

Baggrundsnotat om screening af nyfødte for mukopolysakkaridose type 1

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet dette baggrundsnotat indeholdende en gennemgang og vurdering af forslaget om screening af nyfødte for mukopolysakkaridose type 1 (MPS1) med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for vurdering af screeningsprogrammer, det fremsendte materiale fra Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening og Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut, en supplerende litteratursøgning samt en vurdering af den foreliggende evidens.

Sagsgang

Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening og Center for Neonatal Screening på Statens Serum Institut har den 26. januar 2021 stillet forslag om indførelse af screening af nyfødte for MPS1. Forslaget blev forelagt Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer den 28. maj 2021, hvor baggrunden for ansøgningen blev kvalificeret af repræsentanter fra Dansk Pædiatrisk Selskab samt Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut.

På mødet i Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer var der enighed om, at beslutningsgrundlaget for vurdering af forslaget om at indføre et nationalt screeningsprogram for MPS1 var fyldestgørende. Udvalget var desuden positivt indstillet over for forslaget, da evidensen peger på, at tidlig diagnostik og efterfølgende tidlig behandling af disse børn øger levealder og livskvalitet betragteligt. Såfremt behandlingen via screeningsprogrammet kan fremrykkes til tidligere og iværksættes før symptomer opstår, forventes det, at man kan opnå langt bedre behandlingsresultater end i dag med normal eller i hvert fald væsentlig forbedret kognitiv udvikling og god effekt på de somatiske symptomer. Sundhedsstyrelsen har i februar 2022 indhentet svar fra forslagsstillerne på supplerende spørgsmål til forslaget.

MPS1 tilhører gruppen af arvelige lysosomale ophobnings sygdomme og er forårsaget af nedsat aktivitet af enzymet alfaiduronidase. Der er tre typer af MPS1, Hurler Syndrom, Hurler/Scheie Syndrom og Scheie Syndrom. Hurler Syndrom udgør 80 procent og er hovedfokus for ansøgningen, da det er den undertype med de mest udtalte symptomer og med god mulighed for at forebygge svære kognitive problemer.

Kriterier for vurdering af et nationalt screeningsprogram

Sundhedsstyrelsens 10 kriterier for vurdering af nationale screeningsprogrammer bygger på Verdenssundhedsorganisationens (WHOs) principper. I det følgende gennemgås de 10 kriterier for forslaget om at indføre screening af nyfødte for MPS1.

Kriterium 1: Screeningsprogrammet skal reducere den sygdomsspecifikke dødelighed og/eller sygelighed.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at screeningsprogrammet vil reducere den sygdomsspecifikke dødelighed og sygelighed, da diagnosen vil kunne stilles tidligt – allerede før udvikling af symptomer – og behandling derfor kan iværksættes langt tidligere end uden screening.

For størstedelen af patienter med de tre typer af sygdommen vil tidlig behandling være foreneligt med normal kognitiv udvikling og desuden en væsentlig bedring af de somatiske symptomer. Ubehandlet vil børn med Hurler Syndrom dø inden 10-årsalderen¹.

Kriterium 2: Tilstanden der screenes for, skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem.

MPS1 er en meget sjælden lidelse, men Sundhedsstyrelsen vurderer, at der for det enkelte barn og den enkelte familie er tale om en alvorlig lidelse og at sygdommen dermed er et væsentligt sundhedsproblem. De resterende sygdomme på det neonatale screeningsprogram er ligeledes sjældne sygdomme men alle med stort forebyggelsespotentiale.

Incidensen af MPS1 er cirka 0,6 årligt. Indenfor de sidste 20 år er der i Danmark født 11 personer med MPS1, hvoraf 8 havde Hurler Syndrom, mens 3 havde en af de mildere typer^a.

Kriterium 3: Tilstandens naturhistorie skal være tilstrækkeligt kendt, og tilstanden skal kunne påvises på et latent eller asymptomatisk stadie.

MPS1's naturhistorie er velkendt. MPS1 tilhører gruppen af lysosomale ophobningssygdomme, hvor en gendefekt resulterer i nedsat aktivitet af enzymet alfaiduronidase og dermed en ophobning af mukopolysakkarider også kaldet glykosaminoglykaner (GAG). Disse affaldsstoffer fra omsætningen af bindevæv ophobes i alle kroppens organer og giver over tid tiltagende symptomer^{2,3}. MPS1 følger en autosomal recessiv arvegang, hvilket betyder, at begge forældre er raske anlægsbærere, og at risikoen for at få et barn med MPS1 er 25 procent. Alle tre typer af MPS1 vil blive diagnosticeret gennem screeningen og tidlig diagnostik og behandling er helt afgørende for dem alle.

Hurler Syndrom udgør cirka 80 procent af tilfældene^b. Det er den alvorligste type af MPS1 med debut i første leveår, oftest i løbet af de første levemåneder¹. Median-alderen for debut af symptomer er 6 måneder, 1,5 år og 5,3 år for hhv. Hurler, Hurler-Scheie og Scheie Syndrom⁴. Hurler Syndrom er karakteriseret ved tidligt indsættende og hurtigt tiltagende symptomer både i form af udviklingshæmning og somatisk i form af muskelsvaghed, vejrtrækningsproblemer med søvnapnø, synkeproblemer, nedsat syn og hørelse, tiltagende stive led, forandringer af skelettet, påfaldende ansigtstræk, hjerteklapsygdom, forstørret lever og milt og forskellige infektioner¹. Ubehandlet vil børn med Hurler Syndrom dø inden 10-årsalderen¹. Behandling kan forlænge den forventede levealder til 30-40 år og tidlig stamcelletransplantation vil

^a Oplyst af forslagsstillerne

^b Oplyst af forslagsstillerne

kunne reducere eller endda forhindre skade på hjernen og dermed sikre bedre eller normal kognitiv udvikling¹. Behandlingen reducerer også mange somatiske manifestationer, som fx koronarsygdom⁵, medullær kompression (rygmarvsskade)^{6,7} og karpaltunnelsyndrom⁸. Tidligt iværksat enzymstatningsterapi kan også forbedre det kliniske forløb, særligt hvis den iværksættes før sygdomsdebut^{9,10}. De to andre undertyper Hurler/Scheie og Scheie Syndrom er karakteriseret ved senere debut og længere forventet levetid, mild eller ingen hjerneindvævning, men stort set samme somatiske symptomer som ved Hurler Syndrom.

De kliniske symptomer som er relateret til ophobningen af mukopolysakkarider kan involvere mange væv og organer og er i starten uspecifikke. Dette er den væsentligste årsag til, at sygdommene på nuværende tidspunkt diagnosticeres for sent¹¹. Den sene diagnose forhindrer et optimalt respons på behandlingen, som i de fleste tilfælde er knoglemarvstransplantation¹². Tidlig knoglemarvstransplantation er afgørende for at forhindre eller reducere skade på hjernen^{6,11}. Europæiske og andre internationale vejledninger anbefaler knoglemarvstransplantation udført før toårsalderen, hvilket har vist sig særlig effektivt ved Hurler Syndrom og kan stabilisere udviklingshæmningen og forbedre vejrtrækningen og påvirkningen af hjertet, men ikke hjælper på knoglesygdommen¹³.

MPS1 kan med nyfødthedscreeningen påvises på et asymptomatisk stadie, og ved helt tidlig behandling kan langt de fleste af symptomerne forebygges.

Kriterium 4: De anvendte testmetoder skal være simple, sikre, præcise, validerede og acceptable.

Screeningen kan tilføjes til det eksisterende neonatale biokemiske screeningsprogram og indgå i samme organisatoriske infrastruktur og metodologisk indgå i samme prøve-flow, som allerede er tilfældet for de andre sygdomme.

Det foreslås, at man i Danmark anvender et set-up med fokus på diagnostik af Hurler Syndrom med henblik på at kunne foretage tidlig knoglemarvstransplantation. Derfor foreslås analysen for MPS1 at involvere en first-tier-analyse med massespektrometrisk bestemmelse af alfa-iduronidase (IDUA) enzymaktivitet og en second-tier-analyse med massespektrometrisk bestemmelse af dermatan- og heparansulfat (GAG).

Metoden for prøvetagning er simpel, da det som ved de øvrige neonatalscreeninger drejer sig om en hælbloodprøve (en filterpapirbloodprøve). Metoden for prøvetagningen ændres ikke, ej heller det volumen blod der tages. Der er stort set ikke risiko for komplikationer. Positive svar vil blive meldt ud, så snart svaret foreligger, men det forventes, at de først kan meldes ud en dag senere end de øvrige neonatalscreeninger, som følge af inkubationen for enzymaktivitetsbestemmelsen. Indførelse af screeningen vil ikke forlænge svartider på de øvrige screeninger. Screeningen indgår i samme organisation som den øvrige nyfødthedscreening og vil derfor heller ikke kræve ændringer i form af uddannelse eller inddragelse af andre personalegrupper. Filterpapirbloodprøvekortet sendes til Statens Serum Institut, Dansk Center for Neonatal Screening, som udfører analyserne.

Metoden for prøvetagning er sikker, da hælbloodprøven er en simpel bloodprøve, som stort set er uden risiko for komplikationer.

Analysemetoden forventes at være ret præcis, da der ikke forventes falsk negative og kun meget få falsk positive. Derved vil analysen have en sensitivitet på 100 procent og en specificitet

tæt på 100 procent. Den positive prædiktive værdi (det vil sige sandsynligheden for, at man er sandt syg ved positiv test) vil være mellem 70 og 99 procent¹⁴.

Cut-off værdierne er estimeret af forslagsstillerne til at ligge omkring <17 nmol/mg/time for alfa-iduronidaseaktivitet (IDUA) og >90 ng/ml for GAG^c. Inden opstart af screeningen gennemfører Statens Serum Institut et valideringsstudie, og der vil løbende foregå en justering og yderligere validering af disse grænser, når det er muligt at validere dem på danske data.

Metoden for prøvetagning er acceptabel, da den er forholdsvis ukompliceret. Den høje deltagesprocent i neonatalscreeningsprogrammet på over 99 procent er med til at understrege dette.^d

Screeningstesten kan detektere få milde former for MPS1 (Scheie Syndrom), der debuterer senere i barndommen eller meget sjældent i tidlig voksenalder. Dette kan give bekymring, men patienterne forventes rent medicinsk at have gavn af kendskab til diagnosen og dermed muligheden for rettidig opstart af enzymerstatningsterapi.

Kriterium 5: Der findes effektive og acceptable metoder til udredning og behandling, som giver bedre resultat, hvis tilstanden opdages før den bliver symptomgivende.

Metoderne til udredning er acceptable, da det drejer sig om forholdsvis simple konfirmerende analyser som sendes til Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet. Konfirmerende analyser vil omfatte alfa-iduronidase-aktivitets-bestemmelse i leukocytter (hvide blodlegemer), kvantitativ bestemmelse af urin-glykosaminoglykaner, analyse af typen af glykosaminoglykaner samt IDUA-sekventering. Der forventes ingen skadevirkninger, da det videre udredningsforløb kun vil involvere en ny blodprøve samt en urinprøve. Analyserne er rutineanalyser på Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet og vil medføre diagnostisk afklaring efter maksimalt fire dage. Med molekylær-genetisk-analyse allerede udført på det initiale blodprøve-filterpapir vil diagnosen dog stort set være sikker ved henvisning og falsk positiv raten således tæt på nul. Såfremt diagnosen bekræftes vil barnet udredes i et program, som ikke er forskelligt fra det anvendt ved klinisk debuterende børn. Børn med MPS1 behandles på Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet efter internationale retningslinjer.

Alle børn med Hurler Syndrom vil have gavn af at få foretaget stamcelletransplantation så tidligt som muligt¹³. Ved transplantation før ni måneders alderen er normal kognitiv udvikling en mulighed¹⁵, men pga. sen diagnostik udføres de fleste transplantationer først, når børnene er over et år, hvor de allerede har irreversible kognitive skader. Knoglemarvstransplantation før fire måneders alderen giver den største sikkerhed for normal kognitiv udvikling^{15,16}. Da der altid er risici ved transplantation, er benefit-to-harm ratio langt bedre ved tidlig behandling end for dem, der når at debutere klinisk. Desuden udvikler alle uden (tidlig) behandling mentalt handicap.

Tidlig iværksat enzym-erstatningsterapi kan også forbedre det klinisk forløb ved MPS1, særligt hvis det opstartes inden sygdomsdebut. Ved både Hurler/Scheie og Scheie Syndrom kan

^c Oplyst af forslagsstillerne

^d Opgørelse leveret af Statens Serum Institut

enzym-erstatningsterapi begrænse forværring af sygdommen og forhindre udvikling af svære symptomer, fraset dem som har med hjernen at gøre.

Kriterium 6: Gavnen af screeningsprogrammet skal opveje mulige skadevirkninger.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at screeningsprogrammet stort set ingen skadevirkninger har. Screeningen for MPS1 bliver udført på det prøvemateriale, der allerede nu udtages i forbindelse med nyfødthedsscreeningen. Ved indførelse af screening for MPS1 opstår således ikke yderligere ubehag for barnet i forbindelse med screeningstesten. Den ængstelse, der kan være i ventetiden på det primære testresultat eller på resultatet af confirmerende undersøgelser, vil ikke være forskellig fra den, der hos nogle forældre opleves ved nyfødthedsscreening generelt. Der er data for screening af nyfødte for cystisk fibrose, der tyder på, at ængstelsen ved enten falsk positive eller inkonklusive prøvesvar er kortvarig og afhængig af god kommunikation om processen for nyfødthedsscreeningen^{17,18}. De confirmerende undersøgelser forventes heller ikke at have skadevirkninger, da det drejer sig om en blod- og urinprøve. Alle patienter med Hurler vil have gavn af tidlig stamcelletransplantation¹³.

Der vil ikke blive overdiagnosticeret eller overbehandlet børn med Hurler syndrom, da det vurderes, at alle med syndromet vil få symptomer. De fleste nyfødte vil ikke have kliniske symptomer på screeningstidspunktet, men hovedparten (dem med Hurler og Hurler/Scheie Syndrom) vil udvikle symptomer i løbet af første leveår eller senere i tidlig barnealder (dem med Scheie Syndrom)^e. Alle disse børn vil have gavn af stamcelletransplantation eller enzymbehandling iværksat så tidligt som muligt. Kun hos meget få børn uden symptomer på screeningstidspunktet og inkonklusive molekylær-genetiske analyser kan man forestille sig iværksættelse af et opfølgingsprogram med henblik på tidligt at erkende debut af senere indtrædende symptomer. Baseret på den foreslåede algoritme til screeningen bør denne andel være meget lille. Dog kan den reelle andel kun bestemmes ved prospektiv screening.

Samlet set vurderer Sundhedsstyrelsen, at gavnen ved tidlig diagnosticering gennem nyfødthedsscreening og efterfølgende behandling opvejer de få skadevirkninger, som programmet ville kunne have.

Kriterium 7: Den enkeltes autonomi og integritet skal respekteres under hensyntagen til en overordnet anbefaling om at deltage i screeningen, og programmet skal samlet set give en retfærdig fordeling af anvendte sundhedsydelse.

Sundhedsstyrelsen anbefaler nyfødthedsscreeningsprogrammet, men det er valgfrit at deltage. Det er ikke muligt at fravælge enkelte analyser fra nyfødthedsscreeningen. Som de andre sygdomme i nyfødthedsscreeningen er MPS1 sjælden, og det kan ikke forventes, at befolkningen generelt er bekendt med denne sygdom og dens undertyper. Derfor kan forældre have svært ved at træffe en beslutning om deltagelse på et informeret grundlag. Der findes dog skriftligt materiale og forældrene informeres også mundtligt om screeningsprogrammet.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at den samlede fordeling af anvendte sundhedsydelse er retfærdig. På trods af, at MPS1 er en meget sjælden sygdom, er der et stort forebyggelsespotentiale og som tidligere anført kan både patienternes somatiske helbred og kognitive evner bevares, hvis sygdommen diagnosticeres og behandles tidligt. Derudover vurderes de lave omkostninger ved at udføre den ekstra analyse til at stå mål med effekten af behandling.

^e Oplyst af forslagsstiller.

Kriterium 8: De økonomiske omkostninger forbundet med screeningsprogrammet skal stå i rimeligt forhold til det sundhedsmæssige udbytte.

På trods af at MPS1 er meget sjældent forekommende, gør tidlig diagnostik og behandling en stor forskel for det enkelte individ med sygdommen og dennes familie. Sundhedsstyrelsen vurderer, at de lave omkostninger ved at udføre analysen står mål med effekten for behandling, som ved tidlig iværksættelse kan medføre normal kognitiv udvikling og også succesfuld behandling af de fleste somatiske symptomer.

Den umiddelbare udgift i forbindelse med indførelse af screening for MPS1 er udelukkende for den ekstra analyse. Analysen for MPS1 estimeres af Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut, til at koste mellem 10 og 16 kr. pr. nyfødt, dvs. i alt mellem 620.000 og 992.000 kr. årligt. Dette dækker også indkøb af ekstra apparatur og arbejdstid i forbindelse med udvidelse af screeningsprogrammet. Der vil anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælbloodprøven), som allerede tages for andre sygdomme.

Udgifter til opfølgende udredning og behandling af børn med MPS1 vil være identisk med udgifter til udredning af klinisk debuterende børn. Der vil dog formentlig være flere måneder med behandling, da diagnosen stilles tidligere. Der forventes i foreslåede screenings set-up ikke at blive identificeret et større antal børn med MPS1 end ved klinisk debut. På sigt forventes besparelser, da der vil være behov for mindre intensiv behandling og reducerede udgifter til understøttende tiltag som følge af en formodet normal kognitiv udvikling og motorisk funktion. Flere af disse personer vil med tidlig diagnose og behandling udvikle sig normalt og kunne få en uddannelse samt arbejde.

Nyfødthedsscreeningsprogrammet vurderes internationalt at være en af de sjældne sundhedsydelser, der er til gavn for patienterne samtidig med at det på længere sigt giver besparelser¹⁹.

Kriterium 9: Invitationen til screeningsprogrammet skal give en forståelig og nuanceret information om fordele og ulemper ved deltagelse, skal informere om mulighed for at framelde programmet samt informere om alternativer til screening.

Statens Serum Institut har udfærdiget informationsmaterialet om hælbloodprøven og det tilknyttede screeningsprogram. Hvis screening af nyfødte for MPS1 indføres i Danmark, vil der blive screenet for 19 medfødte sygdomme på hælbloodprøven. De fleste sygdomme er meget sjældne og ukendte i offentligheden. Dette er en udfordring i forhold til information til forældrene, særligt med hensyn til hvor detaljeret der skal informeres om de enkelte sjældne sygdomme (mellem 0,5 og 5 tilfælde om året i Danmark). Tidspunktet, hvor forældrene får informationen, er også en udfordring. Dette er nemlig 1-2 dage efter fødslen, hvor mange andre ting optager forældrene. Det betyder, at der bør være øget opmærksomhed på, hvordan information om screeningsprogrammet bedst formidles. I forbindelse med implementering af screening af nyfødte for MPS1, vil det eksisterende informationsmateriale til forældrene om nyfødthedsscreening blive revideret. Sundhedsstyrelsen anbefaler nyfødthedsscreeningsprogrammet, men det er valgfrit at deltage. Det er ikke muligt at fravælge enkelte analyser fra nyfødthedsscreeningen.

Kriterium 10 - Der skal sikres monitorering og kvalitetssikring af screeningsprogrammet med klar ansvarsplacering ift. behov for ændringer og afvikling.

Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Klinisk Genetik og Screening monitorerer nyfødtheds-screeningen i Danmark. Det sker blandt andet ved regelmæssige møder med deltagelse af repræsentanter fra de kliniske partnere involveret i den givne screening og Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut. Sundhedsstyrelsen deltager fra november 2021 som observatør på disse monitoreringsmøder.

Dansk Center for Neonatal Screening, Statens Serum Institut indgår i proficiency tests med ekstern kontrol af den amerikanske myndighed, Centers for Disease Control. Disse tests sikrer korrekte analyser af de indkomne prøver.

Klinisk Genetisk Afdeling på Rigshospitalet indgår ligeledes i proficiency tests via European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited Disorders of Metabolism (ERNDIM). Her testes præcisionen af testen for de konfirmerende analyser.

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme på Rigshospitalet er medlem af det Europæiske Reference Netværk for Metaboliske Sygdomme, MetabERN, som på et overordnet niveau monitorerer blandt andet screening og behandling af patienter med metaboliske sygdomme.

Screening for mukopolysakkaridose type 1 i andre lande

Screening for MPS1 blev indført i Holland^f i 2021. Derudover screenes nyfødte for sygdommen i Taiwan^{20,21,22} Italien^{23,24}, Japan²⁵, Brasilien²⁶ og Mexico²⁷ m.fl.. I februar 2016 blev screening for MPS1 tilføjet listen Recommended Universal Screening Programme (RUSP), der angiver hvilke sygdomme, som nyfødte bør screenes for i USA^{28,29,30,31}.

^f Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening: New recommendations. 2015

Referencer

- ¹ Bridget T et al. Early disease progression of Hurler syndrome, *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 32.
- ² M A Cleary and J E Wraith. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr.* 1995 Mar;84(3):337-9.
- ³ D'Aco K et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. 2012 Jun;171(6):911-9. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x. Epub 2012 Jan 11
- ⁴ Michael Beck et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014 Oct;16(10):759-65. doi: 10.1038/gim.2014.25
- ⁵ Braunlin EA et al. Coronary artery patency following long-term successful engraftment 14 years after bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2001 Nov 1;88(9):1075-7. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01999-3.
- ⁶ Mieke Aldenhoven et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jun;21(6):1106-9.
- ⁷ Mieke Aldenhoven et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. Volume 125, Issue 13, 26 March 2015, Pages 2164-2172
- ⁸ N Guffon et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 1998 Jul;133(1):119-25. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70201-
- ⁹ Parini R. et al. International working group identifies need for newborn screening for mucopolysaccharidosis type I but states that existing hurdles must be overcome. *Acta Paediatr.* 2018 Dec;107(12):2059-2065. doi: 10.1111/apa.14587. Epub 2018 Oct 23
- ¹⁰ Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014 Feb;111(2):63-72. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.11.015.
- ¹¹ Parini R et al. International working group identifies need for newborn screening for mucopolysaccharidosis type I but states that existing hurdles must be overcome. *Acta Paediatr.* 2018 Dec; 107(12): 2059–2065
- ¹² Roberto Giugliani et al. Improvement in time to treatment, but not time to diagnosis, in patients with mucopolysaccharidosis type I. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319040
- ¹³ Clarke LA et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatr.* 2017 Mar;182:363-370. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.036. Epub 2016 Dec 7
- ¹⁴ Langan TJ et al. Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep.* 2020 Mar; 52(1): 35–42.
- ¹⁵ Poe MD et al. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol.* 2014 Nov;76(5):747-53. doi: 10.1002/ana.24246. Epub 2014 Oct 8.
- ¹⁶ Grosse SD et al. Cognitive outcomes and age of detection of severe mucopolysaccharidosis type 1. *Genet Med.* 2017 Sep;19(9):975-982. doi: 10.1038/gim.2016.223. Epub 2017 Jan 26.
- ¹⁷ Hayeems RZ et al. Parent Experience With False-Positive Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016 Sep;138(3):e20161052. doi: 10.1542/peds.2016-1052. Epub 2016 Aug 2.
- ¹⁸ Hayeems RZ et al. Psychosocial Re-sponse to Uncertain Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2017 May;184:165-171.e1.
- ¹⁹ Carroll AE et al. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006 May;117(5 Pt 2):S287-95. doi: 10.1542/peds.2005-2633H
- ²⁰ Lin S-P et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:147. doi: 10.1186/1750-1172-8-147
- ²¹ Chuang CK et al. Status of newborn screening and follow up investigations for Mucopolysaccharidoses I and II in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 84
- ²² Chan MJ et al. Taiwan National Newborn Screening Program by Tandem Mass Spectrometry for Mucopolysaccharidoses Types I, II, and VI. *J Pediatr.* 2019 Feb;205:176-182. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.063. Epub 2018 Nov 6.
- ²³ Paciotti S et al. First pilot newborn screening for four lysosomal storage diseases in an Italian region: identification and analysis of a putative causative mutation in the GBA gene. *Clin Chim Acta.* 2012;413(23):1827–31. doi: 10.1016/j.cca.2012.07.011
- ²⁴ Burlina AB et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inher Metab Dis.* 2018 Mar;41(2):209-219. doi: 10.1007/s10545-017-0098-3. Epub 2017 Nov 15
- ²⁵ Koto Y et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2021 Jul;133(3):277-288. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.05.004. Epub 2021 May 12

-
- ²⁶ Bender F et al. Newborn screening for lysosomal disorders in Brazil: A pilot study using customized fluorimetric assays *Genet Mol Biol.* 2020 May 29;43(2):e20180334. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0334. eCollection 2020
- ²⁷ Navarrete-Martínez JI et al. Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: Three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol Genet Metab.* 2017 May;121(1):16-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9
- ²⁸ Minter Baerg MM et al. Precision newborn screening for lysosomal disorders. *Genet Med.* 2018 Aug;20(8):847-854. doi: 10.1038/gim.2017.194. Epub 2017 Nov 9.
- ²⁹ Hopkins PV et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr.* 2015 Jan;166(1):172-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.023. Epub 2014 Oct 18
- ³⁰ Burton BK et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr.* 2017 Nov;190:130-135. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.048. Epub 2017 Jul 17
- ³¹ Taylor JL et al. The North Carolina Experience with Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening. *J Pediatr.* 2019 Aug;211:193-200.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.027. Epub 2019 May 24