

**Date :**  
18/01/1999

**Origine :**  
DGR  
ENSM

**Réf. :**  
DGR n° 9/99  
ENSM n 1/99  
n /  
n /

MMES et MM les Directeurs  
- des Caisses Primaires d'Assurance Maladie  
- des Caisses Générales de Sécurité Sociale

MMES et MM les Médecins Conseils Régionaux  
M. le Médecin Conseil Chef de Service de la Réunion

MMES et MM les Médecins Conseils Chefs de service des  
Echelons Locaux

(Pour attribution)

**Plan de classement :**

25

**Titre :**

PRISE EN CHARGE DES TRAITEMENTS DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES

**Résumé :**

PRISE EN CHARGE DES TRAITEMENTS DES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES -  
PROCEDURE DE VALIDATION MEDICALE ET MODALITES PROVISOIRES DE REMBOURSEMENT  
DES PRODUITS

**Pièces jointes :**

**Liens :**

**Date d'effet :**

**Dossier suivi par :**  
**Téléphone :**

DGR / Mme MARTRAY  
01.42.79.42.24

**Date de Réponse :**

ENSM / Dr LAPORTE  
01.42.79.32.94

Dr RICATTE

01.42.79.34.58

**Direction de la Gestion du Risque  
Echelon National du Service Médical**

18/01/99

MMES et MM les Directeurs  
–des Caisses Primaires d'Assurance Maladie  
–des Caisses Générales de Sécurité Sociale

**Origine :**  
DGR  
ENSM

MMES et MM les Médecins Conseils Régionaux  
M. Le Médecin Conseil Chef de Service de La Réunion

MMES et MM les Médecins Conseils Chefs de Service  
des Echelons Locaux

**(Pour Attribution)**

**N/Réf. :** DGR n° 9/99 - ENSM n° 1/99

**Objet :** Prise en charge des traitements des maladies métaboliques héréditaires - Procédure de validation médicale et modalités provisoires de remboursement des produits.

La \*circulaire ministérielle n° DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996\* (annexe **Erreur!** **Signet non défini.**), abrogeant la \*circulaire ministérielle DSS-DM/DH/95/35 du 21 avril 1995\*, autorise à titre dérogatoire et transitoire la prise en charge, sur le compte risque maladie, des médicaments et aliments destinés au traitement de certaines maladies métaboliques héréditaires et non inscrits sur la liste des spécialités remboursables.

Cette prise en charge exceptionnelle est subordonnée :

- à l'inscription de la pathologie en cause sur une liste fixée par le ministère chargé de la Sécurité Sociale,
- à l'inscription des médicaments et aliments pouvant être remboursés sur une liste fixée par le ministère,
- à l'examen des demandes de prise en charge par une commission d'experts dont la composition est fixée par le ministère.

## **I - Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie**

Certains médicaments nécessaires au traitement des malades atteints de maladies métaboliques héréditaires sont remboursables et sont pris en charge, sans difficulté particulière, au titre de l'affection exonérante.

D'autres, au contraire, comme les vitamines, ne sont pas inscrits sur la liste des médicaments remboursables définie par l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale, ou en ont été radiés, car ils sont considérés comme ne soignant pas des maladies graves dans les indications de leur AMM.

Les nutriments prescrits dans le traitement de ces pathologies ne sont pas remboursables au titre des prestations légales lorsqu'ils sont délivrés à des malades ambulatoires.

Les caisses et les échelons médicaux ont été informés par télex n° 255 du 13 octobre 1995 et par une lettre du médecin conseil national n° 971/95 du 18 octobre 1995 des dispositions transitoires à adopter dans l'attente de la mise en place du dispositif dérogatoire. La circulaire ministérielle du 28 juin 1996 prévoit qu'une convention soit conclue avec la Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. Celle-ci n'étant toujours pas signée, la présente circulaire décrit le circuit de validation médicale du diagnostic et du traitement.

## **II - Mise en place du circuit médical de validation**

### **1. Conditions d'entrée dans le dispositif dérogatoire**

#### **1.1 *Sur le plan médical***

La définition des maladies métaboliques héréditaires, retenue par le ministère, comme entrant dans le cadre du dispositif particulier de prise en charge est la suivante : ce sont des maladies monogéniques, le plus souvent transmises sur le mode mendélien récessif autosomique ou lié à l'X, plus rarement sur le mode dominant.

Cette définition exclut les maladies métaboliques non héréditaires (notamment la maladie coeliaque) et les maladies métaboliques à hérédité polygénique (notamment les hyperlipoprotéïnémies et les hyperuricémies de cause non monogénique).

#### **1.2 *Sur le plan réglementaire***

Il est rappelé que les maladies métaboliques héréditaires sont considérées comme des affections de longue durée au sens de l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale et figurent à ce titre sur la liste des 30 maladies exonérantes de l'article D. 322-1.

Les patients atteints de l'une de ces maladies bénéficient donc de l'exonération du ticket modérateur conformément à l'article L. 322-3-3° du même code.

### **1.3 Liste restrictive des maladies**

Les maladies métaboliques héréditaires dont le traitement peut bénéficier d'une prise en charge sur le compte risque sont limitativement énumérées par le ministère, selon la liste jointe à la circulaire ministérielle.

## **2. Les instances médicales spécifiques**

La prise en charge par l'Assurance Maladie de produits non remboursables dans les conditions habituelles, nécessite la mise en place d'un dispositif centralisé, permettant le contrôle de l'adéquation du diagnostic et du traitement prescrit.

### **2.1. La commission d'experts**

Le ministère a créé une commission nationale d'experts et en a désigné les membres (annexe **Erreur! Signet non défini.**).

Cette commission d'experts, en application de la circulaire ministérielle siège auprès de l'échelon national du service médical et doit être consultée pour l'établissement de ***tout protocole d'examen spécial relatif au traitement d'une maladie métabolique héréditaire.***

Son rôle principal est double :

À valider le diagnostic et le schéma thérapeutique pour chaque malade en s'assurant en particulier, de la fiabilité des examens de laboratoire,  
À donner pour chaque malade les échéances médicales de réexamen par la commission.

Elle a également un rôle d'information auprès des patients, des médecins traitants et des pouvoirs publics et doit à ce titre :

À produire une fiche-type indiquant les éléments à mentionner par le médecin traitant sur le PIREs pour que la commission d'experts puisse se prononcer,

À établir et proposer périodiquement la mise à jour de la liste des médicaments et des nutriments, aux pouvoirs publics,  
À produire des recommandations de bonne pratique à l'usage des médecins traitants,

À produire des documents d'information à l'usage des patients et/ou des parents.

### **2.2. Le secrétariat médical national de suivi**

Un médecin conseil agissant par délégation du Médecin Conseil National, est chargé de participer aux réunions de la commission d'experts, dont il est membre, et d'assurer le secrétariat médical national pour les malades des trois régimes d'assurance maladie.

Son rôle consiste à :

À recevoir les demandes des ELSM,

À prendre contact avec les responsables de la commission d'experts pour la validation du diagnostic et du traitement,

À retourner à l'ELSM la demande validée et envoyer les fiches techniques d'information élaborées par la commission d'experts.

### **III - Rôle des caisses primaires d'assurance maladie et des services médicaux**

Les maladies métaboliques héréditaires définies par la circulaire ministérielle bénéficient de l'exonération du ticket modérateur au titre de l'article L. 322-3-3.

La procédure décrite ci-dessous s'applique à toutes les maladies métaboliques héréditaires (ALD n° 17), même si le projet thérapeutique ne mentionne pas de produits réglementairement non remboursables.

#### **1/ Echelon local du service médical**

Le service médical reçoit la demande d'exonération du ticket modérateur et adresse un PIRES au médecin traitant avec une fiche explicative lui précisant les éléments indispensables à la commission d'experts.

Il est prévu 2 types de fiches explicatives selon les maladies en cause :

- maladies métaboliques héréditaires, y compris la phénylcétonurie (annexe3.1),
- maladie de Gaucher sous thérapie enzymatique spécifique (annexe3.2).

Une lettre-type destinée à l'information du médecin traitant est également jointe en annexe 4. Elle sera jointe au PIRES et à la fiche explicative, d'emblée si la demande d'exonération est explicitement faite pour une maladie métabolique héréditaire précise, ou secondairement, en complément d'information avec la fiche explicative si la demande initiale n'était pas explicite. Le service médical adresse la photocopie du volet 2 du PIRES au médecin conseil du secrétariat médical national, dont les coordonnées sont jointes en annexe 5, et garde le PIRES en instance.

#### **2 / Echelon national du service médical**

Le médecin conseil chargé du secrétariat médical national fait valider le diagnostic et le traitement par la commission d'experts.

**2.1** Dans le cas où la commission valide le diagnostic et le schéma global de traitement, le médecin conseil du secrétariat médical national retourne la copie du volet 2 du PIRES avec son visa au service médical de l'échelon local. Il en conserve une copie.

**2.2** Dans le cas où la commission serait dans l'impossibilité de valider les documents transmis, le médecin conseil responsable du secrétariat médical national informe le médecin conseil de l'échelon local qui prend contact avec le médecin traitant.

Si malgré cette concertation, la commission ne peut toujours pas donner son aval, elle établit une note d'observations motivant le refus. Le médecin conseil du secrétariat médical national adresse cette note au médecin conseil de l'échelon local. Le secrétariat national conserve la copie du PIRES et le double de la note précitée.

#### **3 / Echelon local du service médical**

A réception de la copie du volet 2 du PIREs visée par la commission ou de la note d'observations motivant le refus, le médecin conseil complète le PIREs et transmet son avis à la CPAM selon la procédure habituelle utilisée pour les ALD 30.

En cas d'avis favorable, il écheance médicalement son dossier selon le délai fixé par la commission d'experts.

#### **4 / Le service administratif de la CPAM**

Ð En cas d'avis favorable du médecin conseil, la CPAM notifie la décision à l'assuré.

Ð En cas d'avis défavorable du médecin conseil, la CPAM notifie à l'assuré un refus d'ordre médical pour la prise en charge au titre des ALD 30. La voie de recours est l'expertise art. L. 141-1.

Ð Le non respect des listes ministérielles relatives aux pathologies concernées et aux produits pouvant être remboursés entrent dans les litiges relevant de la CRA puis du TASS selon les règles habituelles du contentieux de la Sécurité Sociale.

#### ***Délai d'instruction :***

L'instruction des dossiers comprenant la validation par la commission nationale, est organisée de façon à ce qu'elle soit réalisée **dans le délai maximal d'un mois**, à compter de la date de réception de la demande par l'échelon local du service médical.

Le schéma figurant en annexe 6 reprend la procédure décrite ci-dessus.

#### **IV - Procédure provisoire de remboursement : reconduction des instructions antérieures**

Conformément à la circulaire DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996, la prise en charge des médicaments et aliments nécessaires aux traitements des maladies métaboliques héréditaires est subordonnée à la signature d'une convention entre les trois caisses nationales et la Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris.

Dans l'attente de la signature de cet accord conventionnel organisant le dispositif centralisé de délivrance et de prise en charge des médicaments et nutriments, et afin de ne pas pénaliser les assurés sociaux, la CNAMTS a demandé aux caisses primaires par télex n° 255 du 13 octobre 1995 de bien vouloir prendre en charge, sur le compte risque, les produits prescrits, après avis favorable du service médical.

Ces instructions sont reconduites par la présente circulaire.

Il est donc demandé aux caisses de bien vouloir examiner avec les services médicaux, si cela s'avérait nécessaire, les aménagements à apporter aux liaisons médico-administratives mises en place pour la prise en charge des traitements et découlant de la procédure de validation médicale décrite ci-dessus.

Vous voudrez bien nous faire part des difficultés que vous pourriez rencontrer à l'occasion de l'application des présentes instructions.

**Le Directeur de la Gestion du Risque**

**Le Medecin Conseil National Adjoint**

**Denis PIVETEAU**

**Dr Alain ROUSSEAU**

## *LISTE DES ANNEXES*

- 1 Circulaire ministérielle
- 2 Liste des experts
- 3.1 Fiche d'aide au remplissage du PIREs pour les “ Maladies Métaboliques Héréditaires ”
- 3.2 Fiche d'aide au remplissage du PIREs spécifique “ Maladie de Gaucher ”
- 4 Modèle de lettre-type au médecin traitant
- 5 Coordonnées du secrétariat médical national
- 6 Schéma du circuit de prise en charge

**ANNEXE 1**

**Circulaire ministérielle**

\*circulaire ministérielle n° DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996\*

## MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES

### COMPOSITION DE LA COMMISSION D'EXPERTS

Adresse	
-	<b>Dr Nadia BELMATOUG</b> Hôpital Bichat 46 rue Henri Huchard - 75018 PARIS
-	<b>Dr Jacques BERTHELOT</b> Service de Pédiatrie A Hôpital d'Angers 1 avenue de l'Hôtel Dieu - 49000 ANGERS
-	<b>Dr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR</b> Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter - 75012 PARIS
-	<b>Pr. Priscille DIVRY</b> Laboratoire de Biochimie Hôpital Debrousse 29 rue Soeur Bouvier - 69322 LYON Cedex 05
-	<b>Pr. Jean-Pierre FARRIAUX</b> Centre Hospitalier Régional de Lille Claude Huriez Avenue Oscar Lambert - 59037 LILLE Cedex
-	<b>Pr. Pierre GUIBAUD</b> Service de Pédiatrie Hôpital Debrousse 29 rue Soeur Bouvier - 69322 LYON Cedex 05
-	<b>Dr Claude LARGILLIERE</b> Service de Pédiatrie Hôpital Claude Huriez Place de Verdun - 59037 LILLE Cedex
-	<b>Pr. LEROUX</b> Service de Pédiatrie Centre Hospitalier de Reims - American Memorial Hospital 47 rue C. Jay - 51092 REIMS Cedex

ANNEXE 2 (suite)

<b>Adresse</b>	
-	<b>Dr Hélène OGIER</b> Service de Neuropédiatrie et maladies métaboliques Hôpital Robert Debré - 75019 PARIS
-	<b>Pr. Jean-Marie SAUDUBRAY</b> Service de Pédiatrie - Génétique - Neurologie- Métabolisme Hôpital des Enfants Malades 149 rue de Sèvres - 75743 PARIS Cedex 15
-	<b>Pr. Michel VIDAILHET</b> Pédiatrie 3 et génétique clinique Hôpital Brabois Rue du Morvan - 54511 VANDOEUVRE Cedex
-	<b>Le Médecin Conseil National de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés ou son représentant</b>
-	<b>Le Médecin Conseil National de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et Maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles ou son représentant</b>
-	<b>Le Médecin Conseil National de la Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole ou son représentant</b>
-	<b>A TITRE D'OBSERVATEUR : un pharmacien désigné par L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris</b>

## ANNEXE 3.1

### AIDE AU REMPLISSAGE DU P.I.R.E.S. POUR LES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES

De façon à pouvoir permettre une évaluation rapide du bien fondé de la prise en charge du malade, il est nécessaire que votre demande comporte les éléments suivants :

#### Clinique

Age de révélation, par quels symptômes maîtres

L'état actuel de votre malade, sur le plan métabolique :

- est-il encore hospitalisé ?
- est-il placé en centre spécialisé ? (où, pourquoi ? ....)
- est-il à domicile ?

Poids (kg) taille (cm)

#### Biologie : Eléments qui ont permis le diagnostic

Dosage de métabolites : nom et coordonnées du laboratoire impliqué

Résultats des investigations fonctionnelles in vivo

Résultats des investigations enzymatiques : nom et coordonnées du laboratoire impliqué

#### Schéma thérapeutique envisagé

(préciser la date de début)

1) Diététique :	utilisation d'un mélange spécifique d'acides aminés utilisation d'un mélange spécifique de minéraux, oligo-éléments, vitamines utilisation de produits hypoprotidiques utilisation de suppléments caloriques
2) Mode d'administration du régime :	oral entéral
3) Médicaments :      dose unitaire/kg fréquence	vitaminothérapie spécifique autres traitements

Cette fiche sera envoyée au médecin traitant par le médecin conseil avec le PIREs lors de la demande d'exonération du ticket modérateur.

**AIDE AU REMPLISSAGE DU P.I.R.E.S.  
POUR LA MALADIE DE GAUCHER**

**De façon à pouvoir permettre une évaluation rapide du bien fondé de la prise en charge du malade, il est nécessaire que votre demande comporte les éléments suivants :**

<b>Clinique</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age de révélation de l'anomalie, par quel symptôme maître</li> <li>• Année du diagnostic</li> <li>• Patient splénectomisé ou non</li> <li>• Atteinte osseuse ayant nécessité une intervention chirurgicale ou non</li> <li>• Poids (kg) taille (cm)</li> </ul>	
<b>Diagnostic</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résultats des investigations enzymatiques (nom et coordonnées du laboratoire impliqué) : activité de la glucocérébrosidase</li> <li>• (à préciser)</li> <li>• préciser)</li> <li>• (à préciser)</li> <li>• préciser)</li> <li>• Gaucher : I ou II ou III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atteinte hématologique</li> <li>Atteinte osseuse (à</li> <li>Autre atteinte viscérale</li> <li>Atteinte neurologique (à</li> <li>Type de maladie de</li> </ul>
<b>Critères de gravité</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome hémorragique clinique (préciser)</li> <li>– Splénomégalie (indiquer la taille du débord costal)</li> <li>– Hépatomégalie (indiquer la taille sur la ligne mammelonnaire)</li> <li>– Taux d'hémoglobine</li> <li>– Taux de plaquettes</li> </ul> </li> <li>• <ul style="list-style-type: none"> <li>– Crises douloureuses osseuses (indiquer la durée et fréquence)</li> <li>– Anomalies radiologiques (préciser le siège et le type d'anomalie)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atteinte hématologique</li> <li>Atteinte osseuse</li> </ul>
<b>Schéma thérapeutique</b>	
(préciser la date de début)	
<b>envisagé</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hématologique</li> <li>– Orthopédique</li> <li>– Antalgique</li> <li>– Autre (préciser)</li> </ul> </li> <li>Thérapie enzymatique spécifique <ul style="list-style-type: none"> <li>– Posologie (Dose ; Fréquence)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement</li> </ul>

Cette fiche sera envoyée au médecin traitant par le médecin conseil avec le PIREs lors de la demande d'exonération du ticket modérateur.

## ANNEXE 4

(Logo de l'ELSM) MODELE

Mon cher confrère,

La circulaire ministérielle n° DSS-1C/DGS/DH/96-403 du 28 juin 1996 autorise, à titre dérogatoire, la prise en charge par l'Assurance maladie de certains médicaments et aliments " non remboursables " destinés au traitement de certaines maladies métaboliques héréditaires.

Cette prise en charge exceptionnelle est subordonnée :

- à l'inscription de la maladie en cause sur une liste fixée par le ministère chargé de la sécurité sociale,
- à l'examen des demandes de prise en charge par une commission d'experts.

Pour permettre à votre patient (nom, prénom) de bénéficier de cette prise en charge exceptionnelle, il est indispensable que vous me communiquiez, **par l'intermédiaire du PIREs**, tous les éléments signalés sur la fiche jointe qui permettront à la commission d'experts de se prononcer rapidement.

Je suis, bien sûr, à votre disposition, pour toute information complémentaire et vous prie de croire, mon cher confrère, à l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Docteur .....  
Médecin Conseil

**COORDONNEES DU SECRETARIAT MEDICAL NATIONAL**

Madame le Docteur Danièle BOUNIOL, titulaire  
Monsieur le Docteur Francis GASPARI, suppléant

Secrétariat médical national des  
Maladies Métaboliques Héritaires

13, rue Saint Charles - 75015 PARIS

Tél. : 01.45.78.75.77

Fax. : 01.45.78.75.47

**ANNEXE 6**

**Schéma du circuit médical de prise en charge**

Schéma non intégré dans MEDIAM