

**Date :**

22/12/2023

**Domaine(s) :**

Gestion du risque

Gestion des prestations en nature

Nouveau	<input type="checkbox"/>
Modificatif	<input checked="" type="checkbox"/>
Complémentaire	<input type="checkbox"/>
Suivi	<input type="checkbox"/>
Provisoire	<input type="checkbox"/>

**Objet :**

Procédure de demande d'accord préalable pour les médicaments anti-PCSK9 - Mise à jour suite aux extensions d'indications thérapeutiques

**Liens:**

CIR-32/2020

**Liens externes :**

**Plan de classement :**

P10-02 ACCOMPAGNEMENT DES  
PROFESSIONNELS DE SANTE ET  
DES ETABLISSEMENTS

P06-010106 ACTES MEDICAUX

**Emetteur(s) :**

DDGOS / DDO

**Pièces jointes : 4**

**à Mesdames et Messieurs les :**

**Directeurs**  | CPAM  CNAM  CGSS  CSS Mayotte

**DCGDR**

**Médecins conseil**  | Régionaux  Chef de service

**Pour mise en œuvre immédiate**

**Résumé :**

Depuis leur mise sous demande d'accord préalable (DAP), les médicaments anti-PCSK9 (alirocumab et évolocumab) ont obtenu des extensions d'indications thérapeutiques. Ces nouvelles indications ont été incluses dans les formulaires et logigrammes décisionnels de la procédure de DAP.

La présente circulaire remplace la CIR-32/2020.

Concerne aussi la CSS Mayotte.

**Mots clés :**

Médicaments ; Demande d'Accord Préalable ; Anti PCSK9 ; Prestations ; Evolocumab ; Alirocumab ; Repatha ; Praluent

**La Directrice Déléguée à la Gestion et à  
l'Organisation des Soins**



**Marguerite CAZENEUVE**

**La Directrice Déléguée aux Opérations par  
intérim**



**Aurélie LE SUEUR**

Objet : Procédure de demande d'accord préalable pour les médicaments anti PCSK9

Affaire suivie par : [reglementation.prestation.cnam@assurance-maladie.fr](mailto:reglementation.prestation.cnam@assurance-maladie.fr)

Depuis le 15 décembre 2020, à la suite de la publication de deux arrêtés au Journal Officiel du 10 décembre, une procédure de demande d'Accord Préalable (DAP) est mise en œuvre pour les médicaments anti-PCSK9.

La présente circulaire remplace la circulaire CIR-32/2020 relative à la procédure de demande d'accord préalable (DAP) pour les médicaments anti-PCSK9, à la suite des extensions d'indications thérapeutiques obtenues par les deux médicaments concernés, l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®).

## 1. **Contexte**

### 1.1. **Contexte médico-économique**

L'hypercholestérolémie constitue un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires, celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France selon la HAS. La prévalence de l'hypercholestérolémie en France est de 30%.

Les anti-PCSK9 sont des traitements de 3<sup>ème</sup> intention visant à aider les patients à atteindre leur taux cible de cholestérol LDL. Les produits développés par les laboratoires sont à ce jour :

- ✓ evolocumab du laboratoire AMGEN (Repatha®), solution injectable en stylos pré-remplis ;
- ✓ alirocumab du laboratoire SANOFI (Praluent®), solution injectable en stylos pré-remplis.

**Repatha® (evolocumab)** a été inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés par l'arrêté du 8 février 2018<sup>1</sup>, pour la seule indication « *chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes* ».

L'arrêté du 27 juillet 2020<sup>2</sup> a procédé à l'inscription de deux nouvelles indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement. Ainsi, Repatha® est également indiqué :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse ;

<sup>1</sup> [Arrêté du 8 février 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, JO du 13 février 2018](#)

<sup>2</sup> [Arrêté du 27 juillet 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursable aux assurés sociaux, JO du 30 juillet 2020](#)

- en association à un traitement optimisé chez les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec une hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) non hémorragique et/ou d'artériopathie oblitérante des membre inférieurs (AOMI) symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c  $\geq$  0,7g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée.

**Praluent® (alirocumab)** a été inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés par l'arrêté du 19 janvier 2018<sup>3</sup>, pour la seule indication « *en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérese* ».

L'arrêté du 20 juillet 2020<sup>4</sup> a procédé à l'inscription d'une nouvelle indication thérapeutique ouvrant droit au remboursement. Ainsi, Praluent® est également indiqué :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de syndrome coronarien aigu récent (<12 mois) (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c  $\geq$ 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée.

Depuis, ces deux médicaments ont obtenu des extensions d'indications thérapeutiques qui ont été inscrites au remboursement :

- Le périmètre de prise en charge a été élargi en juillet 2022<sup>5</sup> pour Praluent® et en avril 2023<sup>6</sup> pour Repatha®, en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou seul en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.
- Le périmètre de prise en charge de Repatha® a également été élargi en avril 2023<sup>7</sup> chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), insuffisamment contrôlée (LDL-c > 1,30 g/L) par un traitement oral maximal toléré, en complément d'un régime alimentaire, et en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe et chez les enfants et adolescents à partir de 10 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

<sup>3</sup> [Arrêté du 19 janvier 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux](#), JO du 30 janvier 2018

<sup>4</sup> [Arrêté du 20 juillet 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux](#) JO du 28 juillet 2020

<sup>5</sup> [Arrêté du 26 juillet 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux](#), JO du 05 août 2022

<sup>6</sup> [Arrêté du 12 juin 2023 modifiant l'arrêté du 7 avril 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux](#), JO du 17 juin 2023

<sup>7</sup> [Arrêté du 7 avril 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux](#), JO du 18 avril 2023

Ces médicaments sont des médicaments d'exception ([article R.163-2 https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038925667](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038925667) du code de la Sécurité Sociale). La fiche d'information thérapeutique publiée en annexe de chaque arrêté précise les conditions de prescription et de délivrance de chaque médicament : « *Prescription initiale annuelle réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie. Renouvellement non restreint* ».

## **1.2. Contexte réglementaire de mise sous DAP des anti-PCSK9**

Le remboursement de certaines prestations (dont les médicaments) peut être subordonné à l'accord préalable du service médical de l'Assurance Maladie (L.315-2 du code de la sécurité sociale). Cet accord préalable peut être exigé pour une prestation dans l'un des cas suivants :

- lorsque sa nécessité doit être appréciée au regard d'indications déterminées ou de conditions particulières d'ordre médical, notamment lorsqu'il existe un risque, prévisible ou avéré, de non-respect des indications ouvrant droit à la prise en charge ou de mésusage ;
- lorsque sa justification, du fait de son caractère innovant ou des risques encourus par le bénéficiaire, doit être préalablement vérifiée eu égard notamment à l'état du bénéficiaire et aux alternatives thérapeutiques possibles ;
- lorsque la prestation, du fait de son prix unitaire ou de son volume global, a, de manière prévisible ou constatée, un caractère particulièrement coûteux pour l'Assurance Maladie ;
- ou enfin, lorsque le recours à une autre prestation est moins coûteux.

La décision de subordonner le bénéfice de certaines prestations à l'accord préalable du service médical peut être prise, à tout moment, par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Aussi, considérant que la situation des spécialités Repatha® et Praluent® correspond à plusieurs des critères prévus par l'article L.315-2 du code de la sécurité sociale (indications remboursables déterminées, conditions particulières de prescription initiale par certains spécialistes, risques de non-respect d'indications remboursables limitées, risques prévisibles de mésusage - notamment identifiés par les avis susvisés de la commission de la transparence - chez des populations de patients non éligibles à cette prise en charge, coût unitaire et global élevé pour l'assurance maladie), deux arrêtés du 8 décembre<sup>8</sup> ont été pris par le Ministère pour subordonner la prise en charge de Praluent® (alirocumab) et Repatha® (evolocumab) à l'accord préalable du service du contrôle médical et publiés au Journal Officiel du 10 décembre 2020 (annexes 1 et 2).

Chacun des deux arrêtés initiaux de mise sous DAP a été ensuite modifié pour inclure, dans les formulaires et logigrammes décisionnels applicables, les extensions d'indications thérapeutiques survenues pour les deux molécules depuis la mise sous DAP :

---

<sup>8</sup> [Arrêté du 8 décembre 2020](#) relatif à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la spécialité REPATHA® (evolocumab) et [Arrêté du 8 décembre 2020](#) relatif à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la spécialité PRALUENT® (alirocumab)

- ✓ Pour l'alirocumab, il s'agit de l'arrêté du 3 octobre 2022<sup>9</sup> modifiant l'arrêté du 8 décembre 2020 (annexe 3).
- ✓ Pour l'évolocumab, il s'agit de l'arrêté du 31 juillet 2023<sup>10</sup> modifiant l'arrêté du 8 décembre 2020 (annexe 4).

La mise sous DAP a pour objectif de veiller :

- au respect des indications thérapeutiques remboursables (ITR) et à la stratégie thérapeutique du médicament concerné. Pour les anti-PCKS9, les indications thérapeutiques remboursables ont un périmètre plus restreint que les indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- au respect des conditions de prescription restreintes du médicament définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). La prescription initiale est réservée aux spécialités en cardiologie, endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne, en médecine vasculaire ou en neurologie et elle doit être renouvelée chaque année. Le renouvellement infra-annuel (pendant la période de 12 mois permise par la prescription d'un spécialiste autorisé) n'est pas restreint.

## **2. La procédure d'accord préalable**

La procédure d'accord préalable est décrite dans les arrêtés du 8 décembre 2020 et n'a pas été modifiée par les arrêtés ultérieurs. Seuls les formulaires et logigrammes décisionnels annexés aux arrêtés du 08/12/2020 ont ensuite été mis à jour.

Ainsi, toute prescription de ces spécialités établie depuis le 15 décembre 2020 est subordonnée à l'accord préalable du service médical, qu'il s'agisse d'une instauration de traitement, d'un renouvellement annuel par un spécialiste ou d'un renouvellement infra annuel par un généraliste (articles 1 des arrêtés du 08/12/2020).

En cas d'accord du service médical placé auprès des organismes d'Assurance Maladie celui-ci vaut pour la durée de cette prescription.

Tous les médecins prescripteurs sont concernés, qu'il s'agisse de professionnels de santé libéraux comme de professionnels exerçant dans les établissements de santé.

Les arrêtés posent également le principe, conformément au II de l'article R.315-14 du code de la sécurité sociale, de dématérialisation de la DAP, et par exception prévoient la mise en œuvre sur support papier « *dans l'attente de la mise à disposition effective aux prescripteurs* » (articles 2).

A ce titre, l'Assurance Maladie a développé un téléservice mis à disposition des médecins accessible via leur compte sécurisé ameli pro. Par conséquent l'exception vise principalement les prescripteurs en établissement de santé qui n'ont pas accès au téléservice.

---

<sup>9</sup> [Arrêté du 3 octobre 2022 modifiant l'arrêté du 8 décembre 2020 relatif à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la spécialité PRALUENT® \(alirocumab\) + rectificatif](#)

<sup>10</sup> [Arrêté du 31 juillet 2023 modifiant l'arrêté du 8 décembre 2020 relatif à la procédure d'accord préalable pour bénéficier de la prise en charge de la spécialité REPATHA® \(évolocumab\)](#)

Chaque arrêté contient en annexe la liste des spécialités concernées (en annexe 1 des arrêtés) et un logigramme d'aide à la décision (en annexe 3 des arrêtés), reprenant les informations figurant sur la fiche d'information thérapeutique de chaque médicament.

L'Assurance Maladie dispose de quinze jours à compter de la réception de la demande complète par le service médical pour y répondre. A défaut, l'absence de réponse vaut accord.

Les arrêtés précisent les différentes situations possibles (articles 4) :

- En cas d'accord :
  - ✓ Quand la demande est faite de façon dématérialisée, l'accord du service médical est transmis directement via le téléservice. Il est alors mentionné sur l'ordonnance issue du téléservice et remise à l'assuré.
  - ✓ Lorsque la demande est établie sur le formulaire papier, l'accord du service médical est formalisé sur une attestation de prise en charge envoyée à l'assuré.

Par conséquent, en pratique, l'assuré disposera de la preuve de l'accord de prise en charge à présenter au pharmacien pour démontrer qu'il peut prétendre au remboursement de ses médicaments. En effet, pour rappel, la prise en charge n'intervient qu'en cas d'accord du service médical et sous réserve que l'assuré dispose des droits à la prise en charge de ses frais de santé (conditions d'ouverture de droits remplies).

- En cas de refus (que la demande soit faite par le biais du téléservice ou sur formulaire papier), la décision motivée est notifiée à l'assuré. Elle mentionne les voies et délais de recours qui lui sont applicables. Le prescripteur à l'origine de la demande en est informé (soit directement via le téléservice, soit par un courrier en parallèle en cas de refus suite à DAP sur papier). Le médecin devra alors indiquer la mention « non remboursable », conformément aux dispositions de l'article L.162-4 du code de la sécurité sociale, s'il souhaite maintenir cette prescription pour son patient.

Le pharmacien est tenu d'agir conformément à la décision du service médical et en présence d'une prescription. A défaut de service permettant la consultation dématérialisée des avis par le pharmacien, il constate l'accord du service médical sur l'attestation de prise en charge ou sur la prescription issue du téléservice (article 5 des arrêtés).

En cas d'accord, le formulaire et la prescription issue du téléservice valent ordonnance de médicament d'exception afin d'éviter au prescripteur de ressaisir les informations sur le formulaire spécifique de prescription de médicament d'exception (article 6 des arrêtés).

### **3. Modalités pratiques des DAP anti-PCSK9**

Conformément aux dispositions de l'article R.315-14 II du code de la sécurité sociale et des articles 2 de chacun des arrêtés, le médecin prescripteur est tenu d'établir chaque demande de manière dématérialisée. La DAP est donc accessible via le téléservice « Accord préalable Médicament » via amelipro de façon sécurisée (par la Carte Professionnel de Santé du médecin prescripteur et la Carte Vitale de l'assuré).

Ce n'est que par exception que la demande peut être établie sur l'imprimé spécifique (« Demande d'accord préalable Evolocumab – Classe des anti-PCSK9 » ou « Demande d'accord préalable Alirocumab – Classe des anti-PCSK9 ») et adressée par voie postale au service médical (en annexe 2 des arrêtés).

### **3.1. Le téléservice « Accord Préalable Médicament » via amelipro**

Le téléservice « Accord Préalable Médicament » (DAPM) permet aux prescripteurs autorisés de demander un avis en ligne sur la demande d'accord préalable d'une prescription d'evolocumab et d'alirocumab.

Le téléservice DAPM mis en place pour les médecins prescripteurs permet la création et le suivi des demandes en ligne pour l'instauration d'un traitement ainsi que pour tous les renouvellements.

Il est fondé sur les logigrammes décisionnels figurant en annexe 3 des arrêtés (cf arrêté du 3 octobre 2022 pour l'alirocumab et arrêté du 31 juillet 2023 pour l'évolocumab).

En cas de respect des conditions de remboursement, l'accord de prise en charge est transmis immédiatement et le médecin saisit et imprime sa prescription via le téléservice. La prescription porte alors l'accord de prise en charge et est remise au patient. Elle permet la délivrance du médicament en tiers payant.

En cas de constat de non-respect des conditions de remboursement du produit, la demande est transmise automatiquement de façon dématérialisée au service médical pour avis sur la prise en charge. Il indique la mention « Non remboursable » sur la prescription dans l'attente de la décision du service médical.

### **3.2. La DAP papier sur un imprimé spécifique**

Deux imprimés ont été créés et mis à jour par l'arrêté du 3 octobre 2022<sup>11</sup> pour l'alirocumab et par l'arrêté du 31 juillet 2023<sup>12</sup> pour l'évolocumab.

Ils sont mis à disposition des prescripteurs auprès de leur caisse. Chaque imprimé spécifique rassemble la DAP d'instauration et la DAP de renouvellement.

Le médecin prescripteur est invité à bien lire la notice d'aide à l'utilisation fournie au verso du volet 3.

Il remplit le formulaire et adresse les volets 1 et 2 au service médical placé auprès de la caisse d'affiliation de l'assuré. Le médecin prescripteur remet le volet 3 au bénéficiaire.

---

<sup>11</sup> [Arrêté du 3 octobre 2022 modifiant l'arrêté du 8 décembre 2020 relatif à la procédure d'accord préalable pour bénéficiaire de la prise en charge de la spécialité PRALUENT® \(alirocumab\) + rectificatif](#)

<sup>12</sup> [Arrêté du 31 juillet 2023 modifiant l'arrêté du 8 décembre 2020 relatif à la procédure d'accord préalable pour bénéficiaire de la prise en charge de la spécialité REPATHA® \(evolocumab\)](#)