



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ácido hialurónico intravesical en síndrome de vejiga dolorosa / cistitis intersticial

**Intravesical hyaluronic acid in interstitial
cystitis/painful bladder syndrome**

Esta es una Actualización del Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 258. Junio 2016.

Informe de Respuesta Rápida N° 585

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Noviembre de 2017

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Farm. Manuel Donato

Dr. Ariel Bardach

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Agustín Ciapponi

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 585

Ácido hialurónico intravesical en síndrome de vejiga dolorosa / cistitis intersticial

Fecha de realización: Noviembre de 2017

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dra. Verónica Alfie
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Farm. Manuel Donato
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dra. Natacha Larrea
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Leisa Molinari
Dr. Martín Oubiña
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López
Lic. Sacha Virgilio

Para Citar este informe:

Donato M, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Ácido hialurónico intravesical en síndrome de vejiga dolorosa / cistitis intersticial**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N°585, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

ÁCIDO HIALURÓNICO INTRAVESICAL EN SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA / CISTITIS INTERSTICIAL

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el ácido hialurónico intravesical podría disminuir los síntomas y mejoraría la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial.

Las guías de práctica clínica consultadas en general recomiendan su utilización sólo cuando se han agotado otras opciones de tratamiento más conservadoras.

El ácido hialurónico se encuentra aprobado por ANMAT y es pasible de recupero por el Sistema Único de Reintegros para esta indicación. No se encuentra en el listado de tecnologías aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA). Se comercializa en Europa como dispositivo clase 3 (CE Mark) y Reino Unido lo incluye como prestación con reembolso. Del resto de los sitios relevados no se encontraron políticas de cobertura que mencionen esta tecnología.

INTRAVESICAL HYALURONIC ACID IN INTERSTITIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that intravesical hyaluronic acid might reduce symptoms and would improve the quality of life in patients with diagnosed interstitial cystitis/painful bladder syndrome.

The clinical practice guidelines consulted generally recommend its use only when no other more conservative treatment options are available.

Hyaluronic acid has been approved by ANMAT and is reimbursed by the Unified Reimbursement System for this indication. Hyaluronic acid is not included in the list of technologies approved by the United States Food and Drug Administration. It is marketed in Europe as a Class 3 device (CE Mark) and the United Kingdom includes it as a benefit with reimbursement. Of the rest of the coverage policies surveyed, none mention this technology.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial (SVD/CI) es un diagnóstico clínico caracterizado por dolor pélvico o vesical, urgencia y aumento de la frecuencia miccional de más de seis semanas de evolución, en ausencia de infección u otras causas identificables.^{1,2} Es más comúnmente diagnosticado luego de cuarta década, aunque los síntomas se han reconocido en niños.¹

La prevalencia en los Estados Unidos es de aproximadamente 850 por 100.000 mujeres y 60 por 100.000 hombres, aunque se cree que está subestimada. Ocurre aproximadamente cinco veces más comúnmente en mujeres que en hombres.^{1,2}

Si bien la etiología es desconocida, diferentes estudios han documentado que los pacientes con SVD/CI tienen anomalías en la capa de glicosaminoglicanos (GAG's), que recubre normalmente la superficie del urotelio y la hace impermeable a solutos. Las fisuras o rupturas encontradas permitirían la penetración de sustancias tóxicas de la orina a las capas más profundas de la pared que serían responsable de los síntomas que caracterizan al SVD/CI a través de la estimulación del componente quimio-sensitivo de fibras nerviosas tipo C.³⁻⁵

No existe consenso en cuanto al enfoque de tratamiento óptimo. Las opciones de tratamiento pueden clasificarse en procedimientos endovesicales, quirúrgicos y/o sistémicos. Dentro de las opciones se encuentran: analgésicos urinarios orales y transdérmicos (por ejemplo, fenazopiridina, metenammina), y diversos tratamientos endovesicales como la hidrodistensión de la vejiga, instilación de lidocaína, glicosaminoglicanos (GAGs) como el dimetilsulfoxido (DMSO), condroitín sulfato, ácido hialurónico y pentosan polisulfato sódico (PPS).^{2,6} En aquellos pacientes con síntomas que afectan significativamente la calidad de vida, que han fallado otras medidas, son conscientes y están dispuestos a aceptar el riesgo de efectos adversos, podría estar indicada la inyección de toxina botulínica intradetrusor o la neuromodulación sacral, siendo la derivación urinaria el tratamiento de último recurso para el tratamiento del SVD/CI. La elección dependerá de la gravedad, progresión de los síntomas y la preferencia del paciente.^{2,6}

Se plantea que la utilización de ácido hialurónico intravesical podría mejorar la sintomatología de SVD/CI sin presentar los efectos adversos de otras opciones terapéuticas.

2. TECNOLOGÍA

El hialuronato sódico (HS, sal sódica del ácido hialurónico) es un GAGs compuesto por unidades repetidas del disacárido unidos por enlaces glucosídicos. Como mecanismo de acción se plantea que su instilación intravesical modificaría la permeabilidad del urotelio a los

componentes urinarios (principalmente iones de potasio y urea) al reponer la capa de GAG de la mucosa. Además, se plantea un efecto antiinflamatorio directo al inhibir la activación de los mastocitos y por consiguiente, la liberación de mediadores proinflamatorios.^{7,8}

El HS se administra de manera endovesical mediante el uso de un catéter bajo condiciones estériles luego de la eliminación del residuo urinario. El paciente debe retener el HS por un mínimo de 30 minutos. La dosis recomendada es 40 mg semanalmente durante 10 a 12 semanas, continuando luego de manera mensual hasta la desaparición de los síntomas.^{7,8}

En Argentina, la Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó el uso y comercialización para el tratamiento de cistitis intersticial.^{7,8}

La Comunidad Europea le ha otorgado el “CE Mark” que permite la comercialización en los países miembros de la comunidad como un dispositivo médico clase III. No se encuentra dentro del listado de tecnologías aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*).^{9,10}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de ácido hialurónico intravesical en pacientes con síndrome de vejiga dolorosa/cistitis intersticial.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ((Hyaluronic Acid [Mesh] OR Hyaluronic Acid [tiab] OR Acid, Hyaluronic [tiab] OR Sodium Hyaluronate [tiab] OR Hyaluronat* [tiab] OR Cystitat [tiab] OR Hycasyst [tiab]) AND (Cystitis, Interstitial [Mesh] OR Cystiti* [tiab] OR Interstitial Cystiti* [tiab] OR Painful Bladder Syndrome [tiab] OR Chronic Interstitial Cystiti* [tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS con meta-análisis (MA), un ECA y cuatro GPC.

Pyo y cols. publicaron en 2016 una RS con MA donde evaluaron la eficacia de la instilación vesical de HS solo o combinado con condroitin sulfato en pacientes con SVD/CI (10 estudios; n: 390).¹¹ La intervención incluía diversos regímenes de administración, aunque la mayoría empleó la instilación semanal en el primer mes de tratamiento. El 98% de los participantes eran mujeres (385/390). La variable primaria fue la modificación en el valor de la Escala Visual Análoga (EVA) de dolor luego de 6 meses de seguimiento con respecto al basal. Las variables secundarias fueron el cambio de calidad de vida medida a través de dos cuestionarios específicos: el índice de síntomas de cistitis intersticial (ICSI, Interstitial Cystitis Symptom Index- cuestionario que mide la severidad de los síntomas determinando un puntaje que oscila 0 a 21; a mayor puntaje mayor severidad de los síntomas) y índice de problema de cistitis intersticial (ICPI, el Interstitial Cystitis Problem Index; cuestionario que mide la afectación de la calidad de vida determinando un puntaje que oscila de 0 a 16, representando un valor mayor menor calidad de vida), y diversos síntomas como la frecuencia miccional, nocturia y volumen miccional. Se observó que la instilación de HS de manera individual (7 estudios, n: 334) logró una disminución significativa del dolor en la EVA a 6 meses de 3,29 puntos (IC 95%: -4,43 a -2,16) y una mejoría en la calidad de vida medida a través de los cuestionarios ICSI (DM: -2,58; IC 95%: -3,06 a -2,1) e ICPI (DM: -2,14; IC 95%: -2,3 a -1,99). No existieron diferencias al comparar la instilación de HS solo o combinado con condroitin sulfato. También se observaron mejorías en los episodios de nocturia, frecuencia y volumen miccional. Los estudios mostraron una heterogeneidad considerable ($I^2=97\%$).

Gulpinar y cols. publicaron en 2017 los resultados de un ECA con el objetivo de comparar la eficacia de la instilación intravesical de HS o condroitin sulfato en mujeres con diagnóstico de SVD/CI (n:42).¹² La reducción en la severidad del SVD/CI se evaluó mediante mejora en la EVA antes y seis meses después de tratamiento. Los pacientes con una disminución menor a 2 puntos en la EVA fueron definidos como no respondedores, mientras que aquellos con una mejoría mayor al 50% con respecto al valor inicial como gran respondedor. Luego de 6 meses de tratamiento los pacientes aleatorizados a recibir HS intravesical presentaron una disminución promedio de cinco puntos en la EVA del dolor (9 a 4 puntos; $p<0,01$) y una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida medida a través de los ICSI (16 a 10; $p<0,01$) e ICPI (13 a 8, $p<0,01$). El porcentaje de pacientes respondedores fue del 76,2%, siendo el 38,1% gran respondedor.

Guías de Práctica Clínica

La guía para el dolor pélvico crónico de la Asociación Europea de Urología (EAU, de su sigla del inglés European Association of Urology) del año 2016 menciona (grado de recomendación B) el uso de HS intravesical antes de indicar medidas más invasivas (neuromodulación, derivación urinaria, etc.).¹³ Son recomendados como tratamientos antes de su utilización y con un grado de recomendación mayor (grado de recomendación A) la administración intravesical PPS sola o combinada con PPS oral, lidocaína intravesical con bicarbonato de sodio, y ante el fracaso de estas medidas, la hidrodistensión de la vejiga con inyección de toxina botulínica tipo A. Cabe aclarar que el PPS ha tenido alertas de seguridad y su versión para administración intravesical no se comercializa en Argentina.

La guía conjunta del Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad Británica de Uroginecología (RCOG/BSUG, de su sigla del inglés Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/British Society of Urogynaecology) para el manejo del SVD/CI del 2016, recomienda que cuando los tratamientos conservadores no tienen éxito entonces, con un enfoque individualizado, otras terapias (incluyendo el ácido hialurónico intravesical) pueden ser añadidas o sustituidas.¹⁴

La guía para el diagnóstico y tratamiento de SVD/CI de la Asociación Americana de Urología (AUA, de su sigla del inglés American Urological Association) del año 2011 y su enmienda del año 2015 no recomienda su utilización por no estar aprobado en los Estados Unidos.^{2,6}

La guía para el diagnóstico y tratamiento de SVD/CI de la Asociación Urológica de Canadá (CUA, de su sigla en inglés Canadian Urological Association) del año 2015, basándose en evidencia de nivel 3, postula que el ácido hialurónico intravesical puede considerarse parte de la terapia multimodal con un grado de recomendación C. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que tres ensayos negativos se han completado sin resultados publicados.¹⁵

Políticas de cobertura

En Argentina el ácido hialurónico no está incluido en el Programa Médico Obligatorio (Resolución 310/2014), mientras que el Sistema Único de Reintegro (Resolución 400/2016) si lo contempla para esta indicación.^{16,17}

El HS se encuentra incluido en el listado de tecnologías pasibles de reembolso en el sistema de salud de Reino Unido. No se encontraron documentos de política de cobertura que hagan referencia al uso de HS por parte de los sistemas de salud pública de Alemania, Australia, Brasil, Chile, Colombia, Francia, México, y Uruguay.^{16,18-25} Tampoco prestan cobertura diferentes financiadores privados de los Estados Unidos (Aetna, Anthem, Cigna) , aunque cabe aclarar que no se encuentra aprobado por FDA.²⁶⁻²⁸

Costos

En Argentina, el precio de venta al público de una ampolla conteniendo 40 mg de HS oscila entre ARS 9.985,32 (pesos argentinos Julio /2017) y ARS 10.342, equivalentes a aproximadamente USD 573 y 593 (dólares estadounidenses Julio/2017).^{16,19,29}

BIBLIOGRAFÍA

1. Clemens JQ. UpToDate.Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. www.uptodate.com. Accessed July 9, 2017.
2. Hanno PM, Burks Da Fau - Clemens JQ, Clemens Jq Fau - Dmochowski RR, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *American Urological Association Education and Research*. 2011(1527-3792).
3. M. Fall, A.P. Baranowski, C.J. Fowler, al. e. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology*. 2003.
4. Meijlink JM. Interstitial Cystitis :Painful Bladder Syndrome, Bladder Pain Syndrome, Hypersensitive Bladder Syndrome. Chronic Pelvic Pain : Diagnosis & Treatment. *International Painful Bladder Foundation*. 2011.
5. Suresh K. Gupta, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU International*. 2005.
6. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. 2015(1527-3792).
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 2219/15. Cystistat®, EUROLAB certificado N°:PM-1849-1. Argentina; 2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2015/Dispo_2219-15.pdf. Accessed July 9,2017.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 7349/16. Cruzal URO®, FINADIET SACIFI , certificado N°: 57253. Argentina; 2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2016/Dispo_7349-16.pdf. Accessed July 9,2017.
9. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products database. United State: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Accessed July 9, 2017.
10. European Medicines Agency (EMA). Authorisations details. United Kingdom: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&searchkwByEnter=false&quickSearch=hyaluronic+acid&keywordSearch=Submit. Accessed July 9, 2017.
11. Pyo JS, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2016;39(4):1618-1625.
12. Gulpinar O, Esen B, Kayis A, Gokce MI, Suer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2017.
13. D. Engeler APB, J. Borovicka, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink, A.C. de C Williams Guidelines Associates: A. Cottrell, S. Goonewardene. Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology*. 2016.
14. Tirlapur SA BJ, Carberry CL, Khan KS, Latthe PM, Jha S, Ward KL, Irving A. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of bladder pain syndrome. *BJOG* 2016; 124:e46–e72.
15. Cox A GN, Nadeau G. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Canadian Urological Association*. 2016;10(5-6).
16. der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Germany; 2017: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Accessed July 09, 2017.
17. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Argentina: <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/20161028>. Accessed July 9, 2017.

18. Fondo Nacional de Recursos. Técnicas. 2017: <http://www.fnr.gub.uy/tecnicas>. Accessed 07/2017.
19. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). 2017; <http://conitec.gov.br/busca?searchword=%C3%81cido%20hialuronico&ordering=newest&searchphrase=all>. Accessed July 9, 2017.
20. Ministerio de Salud. Normativas AUGE: Listado Específico de Prestaciones (LEP) Chile; 2017: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf Accessed July 09, 2017.
21. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 1687-2017 - Anexo 2 "Listado de Procedimientos en salud del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC 2017: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>. Accessed 07/2017.
22. Haute Autorité de Santé (HAS). France; 2017: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/Home-page. Accessed July 09, 2017.
23. Consejo de Salubridad General de México (CSG). Cuadro básico y catálogo de instrumental y equipo médico - Tomo 2. 2016: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_INSTRUMENTAL_EQUIPO_MEDICO_TOMO_2.pdf. Accessed 07/2017.
24. Australian Government Department of Health. Medicare Benefits Schedule Book. 2017: [http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/40850814C15481DECA25813F001555DC/\\$File/201707-MBS.pdf](http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/40850814C15481DECA25813F001555DC/$File/201707-MBS.pdf). Accessed 07/2017.
25. Fondo Nacional de Recursos. Medicamentos Cubiertos.: Uruguay; 2017: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos. Accessed July 09, 2017.
26. Cigna. Hyperbaric Oxygen Therapy, Systemic & Topical. 2017: https://cignaforhpc.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0053_coveragepositioncriteria_hyperbaric_oxygen.pdf. Accessed 07/2017.
27. Anthem Blue Cross, Inc. United State; 2017: https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f2/s3/t0/pw_a111727.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=By%20Alpha. Accessed July 09, 2017.
28. Cigna, Inc. Drug and Biologic Coverage Policy-Pharmacy (Drugs & Biologics) A-Z Index. United State; 2017: https://cignaforhpc.cigna.com/web/public/resourcesGuest/!ut/p/z1/hY3BDolwEES_xQNH2SVG5EpMBIyJJBygvZiKK9YAJWOF_XvLBxD2NjNvZ4BDBbwXo2yElaoXrdOMh7drEoVBWmCanPMTZjkeS6AodhghlGsAdzEuXDz_8zWEuYnD8sQeylHSBMXcpOkJzEMjLRkP61c9eKjJqI-u6SlvWuifs9VIWjSUq1bWcgZI_6CvPzhvLnmlUTiltG3J-sIAQxi6Cresi6Z4s_kDNDR-ig!!/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/p0/IZ7_OG861HS0HGJPF0IPOCI1SS3085=CZ6_OG861HS0HGJPF0IPOCI1SS3080=LA0=Eref!QCPsitesQCPchcpQCPresourceLibraryQCPcoveragePoliciesQCPpharmacy_a-z.page==/#Z7_OG861HS0HGJPF0IPOCI1SS3085. Accessed July 09, 2017.
29. Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS):Hyaluronic Acid. Australia; 2017: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> Accessed July 09, 2017.