

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VESOXX (OXIBUTININA)

Oxibutinina (Vesoxx) intravesical para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

09/01/2024

DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM): 29/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Oxibutinina

Nome do medicamento: Vesoxx

Apresentação: 100 seringas pré-cheias (10 ml), solução intravesical, 1 mg/ml, nº registo 5756853.

Titular da AIM: Farco-Pharma GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: N/A

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vesoxx (Oxibutinina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *“para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais”*.

Face a toxina botulínica A foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. O Titular de AIM não aceitou o preço máximo de financiamento admissível, resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de avaliação prévia, conforme solicitado pelo referido Titular.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os dados publicados sobre a epidemiologia e impacto social da hiperatividade do músculo detrusor devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos são limitados.

Nos doentes com traumatismo vertebro-medular cuja lesão ocorreu a um nível acima do segmento sagrado, depois da fase inicial de choque medular, desenvolve-se hiperatividade do detrusor. A incidência do traumatismo vertebro-medular varia entre 12,1 e 57,8 casos por milhão de habitantes nos países desenvolvidos e entre 12,7 e 29,7 nos países em desenvolvimento. Nos EUA, a incidência é de 54 novos casos por milhão e por ano. Em Portugal, não existem dados representativos da realidade nacional. A disfunção vesical é uma complicação frequente das lesões vertebro-medulares, sendo que mais de 80% destes doentes apresentam algum grau de disfunção vesical.

As causas neurogénicas não traumáticas de hiperatividade do músculo detrusor, para além dos disrafismos da medula espinhal, incluem o acidente vascular cerebral, as infecciosas (HIV e tuberculose), a mielite transversa, a paralisia cerebral e neoplasias.

O mielomeningocelo (espinha bífida) é o defeito do tubo neural mais comum. A incidência global situa-se em 0,3-4,5 novos casos por cada 1.000 nados-vivos. Segundo o último relatório do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC), referente a 2000-2010, a prevalência de espinha bífida em Portugal é 2,51 casos por 10.000. A disfunção vesical (bexiga neurogénica) é uma característica quase universalmente presente nos doentes com mielomeningocelo.

A hiperatividade do detrusor condiciona elevação das pressões intravesicais, o que acarreta aumento do risco de incontinência, hidronefrose, refluxo vesico-ureteral, infeções urinárias de repetição e lesão parenquimatosa renal cicatricial. A progressão para doença renal crónica terminal limita a qualidade de vida dos doentes e condiciona aumento da mortalidade.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A oxibutinina e o seu metabolito primário (N-desetil-oxibutinina) atuam como antagonistas competitivos da acetilcolina nos recetores muscarínicos pós-ganglionares do músculo detrusor (músculo liso) da bexiga, resultando no seu relaxamento. Em concentrações elevadas, a oxibutinina parece ter ainda efeito espasmolítico direto, através do bloqueio do fluxo transmembranar de cálcio envolvido na contração do músculo liso.

Em doentes com bexiga hiperativa, caracterizada pela instabilidade ou hiperreflexia do músculo detrusor, os estudos de cistometria demonstraram que a oxibutinina aumenta a capacidade urinária máxima da bexiga e aumenta o volume para a primeira contração do detrusor.

A indicação em avaliação é a supressão da hiperatividade do músculo detrusor devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais.

Na prática clínica, a abordagem terapêutica mais frequente inclui anticolinérgicos orais (sendo o mais utilizado a oxibutinina) associados a cateterizações vesicais intermitentes (4/4 horas). Mais recentemente, as injeções intravesicais de toxina botulínica surgiram como alternativa aos anticolinérgicos orais, mantendo-se a necessidade de cateterizações vesicais intermitentes. São também frequentemente utilizados antibióticos profiláticos e tratamentos cirúrgicos (cistoplastia de aumento, cirurgia do colo vesical, reimplantação ureteral, vesicostomia, apendico/ileovesicostomia e rizotomia das raízes sagradas posteriores).

A oxibutinina por via intravesical poderá constituir uma alternativa terapêutica no subgrupo de doentes que não responde à oxibutinina oral ou que não tolera os efeitos adversos sistémicos associados à administração sistémica.

Adequação das apresentações à posologia¹

A apresentação de embalagens de 100 unidades, seringa pré-cheia, contendo 10 ml de Solução intravesical, doseado a 1 mg/ml, é adequada à posologia.

Horizonte temporal¹

A terapêutica deverá ser efetuada durante anos. Horizonte temporal: 20 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Vesoxx está indicado para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de oxibutinina intravesical “para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de oxibutinina.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Crianças com mais de 6 anos de idade e adultos com hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais	▪ Oxibutinina intravesical	▪ Toxina botulínica de tipo A

Termos de comparação¹

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Oxibutinina intravesical O ajuste posológico inicial deve ser realizado por um neuro-urologista, sob rígido controle urodinâmico A dose inicial é de 2 mg/dia em crianças e de 10 mg/dia em adolescentes e adultos. A dose total recomendada diariamente em crianças é de 2 a 30 mg/dia. Em adolescentes e adultos pode variar entre 10 e 40 mg/dia. As doses de manutenção diárias podem ser divididas em múltiplas administrações.
	Medicamento comparador	Toxina botulínica de tipo A. 200 a 300 unidades na área afetada cada 3 a 6 meses.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Melhoria dos sintomas (desconforto vesical, dor, frequência urinária, incontinência urinária)	9	Crítico
Melhoria da capacidade vesical	6	Importante
Diminuição da progressão para doença renal crónica	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Redução das ITUs.	7	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

A eficácia clínica de oxibutinina por via intravesical tem sido reportada desde 1989, podendo ser considerado um fármaco de uso bem estabelecido, em uso há mais de 30 anos. Na União Europeia, a primeira publicação de tratamento de hiperatividade detrusora neurogénica tratada com oxibutinina intravesical é de 1991 (Madersbacher et al, 1991).

Contudo, a evidência que suporta o uso de cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical (a solução aprovada) na indicação de interesse é limitada.

Para suportar o benefício adicional de oxibutinina intravesical em relação ao comparador de interesse, na população da indicação aprovada (crianças com mais de 6 anos de idade e adultos com hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente, e que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais), o TAIM submeteu uma revisão bibliográfica que incluiu 31 estudos³⁻³⁴. Contudo, 11 destes 31 estudos não incluíam a população de interesse (Brendler et al⁴, 1989; Madersbacher et al, 1991⁵; Ferrara et al, 2001²⁸; Prasad et al, 1993¹⁰; Enzelsberger et al, 1995¹⁵; Madersbacher et al, 1995¹⁶; Amark et al, 1998²⁴; Lehtoranta et al, 2002²⁹; Krause et al, 2013³²; Schröder et al, 2016³⁴), e em 4 estudos não era claro se a população incluída correspondia à população de interesse (Lopez et al, 1993⁸; Connor et al, 1994¹¹; Mizunaga et al, 1994¹³; Amark et al, 1998²⁵). Dos 16 estudos que comprovadamente incluíam a população de interesse, sete estudos tinham um desenho retrospectivo (Greenfield et al, 1991⁶; Kasabian et al, 1994¹²; Kaplinsky et al, 1996¹⁷; Painter et al, 1996¹⁸; Palmer et al, 1997²⁰; Lehnert et al, 2012³¹; Humblet et al, 2015³³), e 9 estudos tinham um desenho prospetivo. Dos 9 estudos prospetivos, 8 foram estudos de braço único, e um foi um estudo que comparou oxibutinina intravesical com propantelina e capsaicina intravesicais, sequencialmente, nos mesmos doentes, e avaliou parâmetros urodinâmicos, antes e imediatamente após instilação intravesical dos medicamentos (George et al, 2007³⁰). Todos os estudos incluíram um pequeno número de doentes, sendo que dos 16 estudos que, comprovadamente, incluíram a população de interesse, apenas oito estudos incluíram mais de 20 doentes. De salientar, os estudos em geral incluíram um período de seguimento curto, e utilizaram uma solução com diferentes concentrações de hidróclorato de oxibutinina. A Tabela 4 mostra as concentrações utilizadas nos diferentes estudos. Salienta-se que dos

seis estudos (não foi possível identificar o estudo de Stolze et al, que não estava incluído na lista de 31 estudos) que utilizaram a solução com a concentração aprovada (concentração a 0,1%), dois estudos não incluíam a população de interesse (o estudo de Schröder et al não incluía uma população que não era adequadamente gerida com anticolinérgicos orais, e o estudo de Krause et al incluía uma população saudável).

Tabela 4: Concentração de oxibutinina (%) nas soluções intravesicais

Concentration of oxybutynin hydrochloride in %	Number of studies	References
0.1	7	Schröder, 2016 [58]; Humblet, 2015 [46]; Krause, 2013 [63]; Stolze, 2011 [64]; Pannek, 2000 [65]; Buyse, 1998 [37]; Buyse, 1995 [44]
0.05	9	George, 2007 [66]; Ferrara, 2001 [52]; Amark, 1998a [56]; Amark, 1998b [57]; Painter, 1996 [67]; Kaplinsky, 1996 [68]; Connor, 1994 [69]; Mizunaga, 1994 [70]; Greenfield, 1991 [71]
0.033	1	Haferkamp, 2000 [72]
0.025	3	Stolze, 2011 [64]; Palmer, 1997 [73]; Amarenco, 1992 [49]
0.017 - 0.025	2	Kasabian, 1994 [74]; Brendler, 1989 [13]
0.017	6	Lehtoranta, 2002 [48]; Vaidyananthan, 1998 [75]; Szollar, 1996 [76]; Madersbacher, 1995 [77]; Weese, 1993 [78]; Madersbacher, 1991 [43]

Nota: a numeração com as referências bibliográficas não corresponde à numeração deste relatório

Em geral, os estudos sugerem que a oxibutinina intravesical aumenta a capacidade vesical, diminui a pressão máxima média durante a fase de enchimento vesical, e conduz a melhorias na incontinência urinária, no contexto da hiperatividade do detrusor associada a lesão da medula espinhal e espinha bífida. De notar, não foram submetidos estudos de comparação entre a oxibutinina intravesical e toxina botulínica de tipo A, pelo que não foi possível comparar oxibutinina com o comparador de interesse.

Descrição dos estudos avaliados

Não foram submetidos estudos comparando oxibutinina intravesical com toxina botulínica de tipo A.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi possível comparar cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical com o comparador de interesse, na indicação em avaliação, por não ter sido submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi possível comparar cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical com o comparador de interesse, na indicação em avaliação, por não ter sido submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de oxibutinina intravesical *“para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de oxibutinina intravesical numa única população (*crianças com mais de 6 anos de idade e adultos com hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos*), em que a intervenção era cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical, e o comparador era toxina botulínica de tipo A.

Para suportar o benefício adicional de oxibutinina intravesical, o TAIM submeteu uma revisão bibliográfica que incluiu 31 estudos³⁻³⁴. Contudo, 11 destes 31 estudos não incluíam a população de interesse (Brendler et al⁴, 1989; Madersbacher et al, 1991⁵; Ferrara et al, 2001²⁸; Prasad et al, 1993¹⁰; Enzensberger et al, 1995¹⁵; Madersbacher et al, 1995¹⁶; Amark et al, 1998²⁴; Lehtoranta et al, 2002²⁹; Krause et al, 2013³²; Schröder et al, 2016³⁴), e em 4 estudos não era claro se a população incluída correspondia à população de interesse (Lopez et al, 1993⁸; Connor et al, 1994¹¹; Mizunaga et al, 1994¹³; Amark et al, 1998²⁵). Dos 16 estudos que comprovadamente incluíam a população de interesse, sete estudos tinham um desenho retrospectivo (Greenfield et al, 1991⁶; Kasabian et al, 1994¹²; Kaplinsky et al, 1996¹⁷; Painter et al, 1996¹⁸; Palmer et al, 1997²⁰; Lehnert et al, 2012³¹; Humblet et al, 2015³³), e 9 estudos tinham um desenho prospetivo. Dos 9 estudos prospetivos, 8 foram estudos de braço único, e um foi um estudo que comparou oxibutinina intravesical com propantelina e capsaicina intravesicais, sequencialmente, nos mesmos doentes, e avaliou parâmetros urodinâmicos, antes e imediatamente após instilação intravesical dos medicamentos (George et al, 2007³⁰). Todos os estudos incluíram um pequeno número de doentes, sendo que dos 16 estudos que, comprovadamente, incluíram a população de interesse, apenas oito estudos incluíram mais de 20 doentes. De notar, os estudos em geral incluíram um período de seguimento curto, e utilizaram uma solução com diferentes concentrações de hidróclorato de oxibutinina. Salienta-se que dos seis estudos (não foi possível identificar o estudo de Stolze et al, que não estava incluído na lista de 31 estudos) que utilizaram a solução com a concentração aprovada (concentração a 0,1%), dois estudos não incluíam a população de interesse (o estudo de Schröder et al não incluía uma população que não era adequadamente gerida com anticolinérgicos orais, e o estudo de Krause et al incluía uma população saudável). Ou seja, a evidência que suporta o uso de cloridrato de oxibutinina intravesical a 0,1% na indicação aprovada é limitada. De notar, não foram submetidos estudos de comparação entre a oxibutinina intravesical e toxina botulínica de tipo A, pelo que não foi possível comparar o cloridrato de oxibutinina com o comparador de interesse.

Em geral, os estudos sugeriram que a oxibutinina intravesical (na indicação aprovada) aumenta a capacidade vesical, diminui a pressão máxima média durante a fase de enchimento vesical, e conduz a melhorias na incontinência urinária. Adicionalmente, salienta-se que a eficácia clínica da oxibutinina por via intravesical tem sido reportada desde 1989, podendo ser considerado um fármaco de uso bem estabelecido, em uso há mais de 30 anos. Na União Europeia, a primeira publicação de tratamento de hiperatividade detrusora neurogénica tratada com oxibutinina intravesical é de 1991 (Madersbacher et al, 1991).

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de oxibutinina intravesical *“para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical em relação ao comparador de interesse. Contudo, observou-se o efeito benéfico do fármaco pelo que se recomenda o seu financiamento ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face ao comparador de interesse.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Não foram submetidos estudos de comparação entre o cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical e toxina botulínica de tipo A, pelo que não foi possível comparar oxibutinina com o comparador de interesse.

A evidência que suporta o uso de cloridrato de oxibutinina intravesical a 0,1% na indicação aprovada é limitada. Em geral, os estudos sugeriram que a oxibutinina intravesical aumenta a capacidade vesical, diminui a pressão máxima média durante a fase de enchimento vesical, e conduz a melhorias na incontinência urinária.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de oxibutinina intravesical *“para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical em relação ao comparador de interesse. Contudo, observou-se o efeito benéfico do fármaco pelo que se recomenda o seu financiamento ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face ao comparador de interesse.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Não foram submetidos estudos de comparação entre o cloridrato de oxibutinina a 0,1% intravesical e toxina botulínica de tipo A, pelo que não foi possível comparar oxibutinina com o comparador de interesse.

A evidência que suporta o uso de cloridrato de oxibutinina intravesical a 0,1% na indicação aprovada é limitada. Em geral, os estudos sugeriram que a oxibutinina intravesical aumenta a capacidade vesical, diminui a pressão máxima média durante a fase de enchimento vesical, e conduz a melhorias na incontinência urinária.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, tendo resultado uma redução de preço face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço face ao inicialmente apresentado pelo Titular de AIM em sede de avaliação económica.

Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível de financiamento resultante desta avaliação económica, solicitou o arquivamento do pedido de avaliação prévia, o qual foi aceite.

11. Conclusões

A avaliação farmacoterapêutica do medicamento Vesoxx (oxibutinina) *“para a supressão da hiperatividade detrusora devido a lesão da medula espinhal ou mielomeningocelo (espinha bífida) em crianças a partir dos 6 anos de idade e adultos, que efetuam gestão da bexiga através de cateterização vesical intermitente por técnica limpa, que não é adequadamente gerida com anticolinérgicos orais”*, concluiu por equivalência terapêutica face a toxina botulínica tipo A.

No entanto, em sede de avaliação económica, e não tendo demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Oxibutinina intravesical. INFARMED, I.P. 19/06/2021
2. Pharsolution. Vesoxx (oxybutynin). Pharmacotherapeutic Report. August 2021
3. Module 2.5 Clinical overview. Oxubutynin hydrochloride 0,1% intravesical solution. June 2018
4. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *The Journal of urology*. 1989;141(6):1350-2.
5. Madersbacher H, Jilg G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia*. 1991;29(2):84-90.
6. Greenfield SP, Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. *The Journal of Urology*. 1991;146(2 (Pt 2)):532-4.
7. Amarenco G, Adba M, Kerdraon J. Intérêt de l'Oxybutinine en instillation intravésicale dans les hyperactivités vésicales rebelles. Etude de 15 patients. *Progrès en Urologie*. 1992;2:660-3.
8. Lopez Pereira P, Martinez MJ, Muguerza R, Jaureguizar E. Topical treatment with oxybutynin chloride in neurogenic incontinence. *Cirugia pediatrica: organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica*. 1993;6(1):29-31.
9. Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, Zimmern PE. Intravesical oxybutynin chloride: Experience with 42 patients. *Urology*. 1993;41(6):527-30.
10. Prasad KVR, Vaidyanatham S. Intravesical oxybutynin chloride and clean intermitente catheterization in patients with neurigenic vesical dysfunction and decreased bladder capacity. *Br J Urol* 1993; 72: 719-722
11. Connor JP, Betrus G, Fleming P, Perlmutter AD, Reitelman C. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. *The Journal of Urology*. 1994;151(4):1045-7.
12. Kasabian NG, Vlachiotis JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, et al. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *The Journal of Urology*. 1994;151(4):944-5.
13. Mizunaga M, Miyata M, Kaneko S, Yachiku S, Chiba K. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride therapy for patients with neuropathic bladder. *Paraplegia* 1994; 32: 25-29
14. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self) catheterisation and opitmized intravesical oxybuynin hydrochloride therapy. *Eur J Pediatr Surg*. 1995;6 (Suppl 1):31-4.
15. Enzelsberger H, Helmer H. Intra vesical instillation of oxybutynin in women with idiopathic detrusor instability: a randomised trial. *Br J Obst and Gynecol* 1995; 102: 929-930
16. Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutynin: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. *European urology*. 1995; 28:340-4.
17. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *The Journal of Urology*. 1996;156(2 Pt 2):753-6.
18. Painter KA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, et al. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. *The Journal of Urology*. 1996;156(4):1459-62.
19. Szollar SM, Lee SM. Intravesical oxybutynin for spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1996;34(5):284-7.
20. Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *The Journal of Urology*. 1997;157(2):638-40.

21. Holland AJA, King PA. intravesical therapy for the treatment of neurogenic bladder in children. Australian and New Zealand Journal of Surgery. 1997;67(10):731-3.
22. Vaidyanathan S, Soni BM, Brown E, Sett P, Krishnan KR, Bingley J, et al. Effect of intermittent urethral catheterization and oxybutynin bladder instillation on urinary continence status and quality of life in a selected group of spinal cord injury patients with neuropathic bladder dysfunction. Spinal Cord. 1998;36(6):409-14.
23. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. The Journal of Urology. 1998;160(3 Pt 2):1084-7
24. Amark P, Bussman G, Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. European urology. 1998; 34:148-53. [57]
25. Amark P, Eksborg S, Juneskans O, Bussman G, Palm C. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the paediatric neurogenic bladder. British journal of urology. 1998;82(6):859-64.
26. Pannek J, Sommerfeld HJ, Bötel U, Senge T. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. Urology. 2000;55(3):358-62.
27. Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dörsam J. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. Spinal cord. 2000;38(4):250-4.
28. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. BJU international. 2001;87(7):674-8.
29. Lehtoranta K, Tainio H, Lukkari-Lax E, Hakonen T, Tammela TLJ. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Intravesical Formulation of Oxybutynin in Patients with Detrusor Overactivity. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2002; 36:18- 24.
30. George J, Tharion G, Richar J, Macaden AS, Thomas R, Bhattacharji S. The effectiveness of intravesical oxybutynin, propantheline, and capsaicin in the management of neuropathic bladder following spinal cord injury. TheScientificWorldJournal. 2007; 7:1683-90.
31. Lehnert T, Weisser M, Till H, Rolle U. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. International urology and nephrology. 2012;44(2):335-41.
32. Krause P, Fuhr U, Schnitker J, Albrecht U, Stein R, Rubenwolf P. Pharmacokinetics of Intravesical Versus Oral Oxybutynin in Healthy Adults: Results of an Open Label, Randomized, Prospective Clinical Study - Supplemental Material 1. The Journal of Urology. 2013;190(5):1791-7.
33. Humblet M, Verpoorten C, Christiaens M-H, Hirche H, Jansen K, Buyse G, et al. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: With special reference to age-dependent parameters. Neurourology and Urodynamics. 2015;34(4):336-42.
34. Schröder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multicenter trial. Neurourology and Urodynamics. 2016;35(5):582-8.