



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026013772

Datum 8 juli 2026
Betreft GVS-advies adrenaline neusspray (EURneffy®) voor anafylaxie

Geachte mevrouw Hermans

In uw brief van 4 mei 2026 (CIBG-26-09735) verzocht u Zorginstituut Nederland de adrenaline neusspray (EURneffy®) te beoordelen voor opname in het verzekerde pakket. Wij adviseren u om de adrenaline neusspray (EURneffy®) op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Aandoening

Anafylaxie is een zeer ernstige acute allergische reactie waarbij het immuunsysteem heftig reageert op een bepaalde stof. Hierbij kan de ademhaling en bloedsomloop blokkeren waardoor anafylaxie in sommige gevallen levensbedreigend is. Ongeveer 0,3% van de totale bevolking heeft op enig moment in het leven anafylaxie. In deze medische noodsituatie moet adrenaline zo snel mogelijk toegediend worden. Om deze reden worden patiënten met risico op anafylaxie aangeraden om een adrenaline autoinjector (AAI) bij zich te hebben. De adrenaline neusspray is een alternatief voor de AAI.

Geregistreerde indicatie

Adrenaline neusspray (EURneffy®) is geïndiceerd voor de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie of anafylaxie veroorzaakt door inspanning. De behandeling is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van 15 kg of meer. Het is beschikbaar als 1 mg of 2 mg dosering in 100 microliter oplossing in een neusspray in een verpakking voor eenmalig gebruik.

Claim registratiehouder

Adrenaline neusspray (EURneffy®) heeft voor de geregistreerde indicatie een gelijke waarde ten opzichte van toediening van adrenaline met behulp van de autoinjector.

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Advies

Het Zorginstituut Nederland adviseert u om de adrenaline neusspray (EURneffy®)

Zorginstituut Nederland

Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon

A. van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie

2026013772

op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Adrenaline neusspray heeft een gelijke waarde met de AAI en voldoet daarmee aan SWP. Op basis van de gelijke waarde mag de prijs, gecorrigeerd voor de houdbaarheid, van de adrenaline neusspray niet hoger zijn dan de prijs van de AAI. Opname op basis van de lijstprijs gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op € 0,6 miljoen in jaar 3.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
8 juli 2026

Onze referentie
2026013772

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat adrenaline neusspray *niet* onderling vervangbaar is met de AAI die in het GVS is opgenomen. Op basis hiervan kan adrenaline neusspray niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of adrenaline neusspray in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat de adrenaline neusspray bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van de AAI.

Er is geen bewijs van het effect van de adrenaline neusspray op het verminderen van anafylactische symptomen. Dit bewijs ontbreekt ook voor de AAI die is toegelaten op basis van een vergelijking van de farmacokinetische data met de adrenaline spuit in de spieren (IM). Adrenaline heeft zich in de praktijk bewezen als de effectieve gouden standaard (*well-established use*) bij de behandeling van bepaalde anafylactische reacties. Patiënten of omstanders kunnen dit bij zichzelf respectievelijk de patiënt toedienen middels een AAI. De adrenaline neusspray bevat dezelfde werkzame stof, toegediend middels de neus in plaats van subcutaan. De werking en veiligheid van de adrenaline neusspray ten opzichte van een AAI en adrenaline IM is onderzocht in een kleinschalige studie (EPI-15) bij gezonde vrijwilligers. De resultaten laten zien dat het farmacokinetische profiel van de neusspray tussen die van een AAI en een adrenaline IM-injectie inzit. Gezien deze resultaten en het feit dat dit dezelfde werkzame stof betreft, vindt het Zorginstituut het daarom voldoende aannemelijk dat ze in de praktijk niet klinisch relevant van elkaar verschillen. Verder zijn de bijwerkingen van adrenaline toegediend middels de neusspray en een AAI vergelijkbaar.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat dat 11.047 patiënten per jaar met de adrenaline neusspray voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket.

Voor de berekening van de totale kosten per patiënt per jaar is gebruik gemaakt van de effectieve houdbaarheid, d.w.z. de gemiddelde houdbaarheid op het moment dat de patiënt het device ontvangt. Dit is de door de registratiehouder afgegeven houdbaarheid minus de tijd die zit tussen productie en de daadwerkelijke uitgifte aan de patiënt. Dit is relevant omdat het hier om preventieve medicatie gaat die vaak ongebruikt blijft en dan moet worden vervangen vanwege verlopen houdbaarheid. Op basis van praktijkgegevens is de gemiddelde effectieve houdbaarheid 10 maanden voor de AAI. Deze praktijkdata vormen ook de basis voor de berekening van de effectieve houdbaarheid van de adrenaline neusspray. De effectieve houdbaarheid van de AAI (10 maanden) plus

een 6 maanden langere houdbaarheid na productie (30 voor de neusspray en 24 maanden voor de AAI) geeft een effectieve houdbaarheid van 16 maanden voor de neusspray. De totale kosten per patiënt per jaar komen daarmee voor de adrenaline neusspray uit op € 140. De totale kosten per patiënt per jaar voor de AAI zijn € 89. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 1,5 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van de AAI's komt de budgetimpact in jaar 3 op € 0,6 miljoen.

De patiëntenorganisatie en beroepsgroepen geven aan dat er met name vanwege prikangst behoefte is aan een alternatieve toedieningsvorm van adrenaline. Er bestaat echter onzekerheid over de marktpenetratie. Ook is er onzekerheid over de effectieve houdbaarheid van de neusspray. Aanpassing van de effectieve houdbaarheid heeft veel invloed op de kosten per patiënt per jaar en daarmee op de budgetimpact.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
8 juli 2026

Onze referentie
2026013772



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid adrenaline neusspray (EURneffy®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief

| Juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2025027609
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Adrenaline neusspray (EURneffy®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	5
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	5
1.6	Beoordeling therapeutische waarde	5
	Literatuur	6

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 4 mei 2026 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel adrenaline neusspray (EURneffy®).

1.1 Adrenaline neusspray (EURneffy®)

Samenstelling¹

Neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik:

- 1 mg adrenaline in 100 microliter, of
- 2 mg adrenaline in 100 microliter

De registratiehouder vraagt opname in het GVS aan voor beide doseringen.

Geregistreerde indicatie¹

De adrenaline neusspray is geïndiceerd voor de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning bij volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg.

Dosering¹

De aanbevolen aanvangsdosering is een enkelvoudige nasale dosis van 1 mg (lichaamsgewicht 15 – 30 kg) of 2 mg (lichaamsgewicht ≥ 30 kg) adrenaline.

Als er na ongeveer 10 minuten geen klinische verbetering optreedt of als de symptomen na de eerste behandeling verslechteren of terugkeren, moet in combinatie met medische noodhulp een tweede dosis in hetzelfde neusgat worden toegediend.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van de adrenaline neusspray (EURneffy®) stelt dat de neusspray niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is zijn wel geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie anafylaxie (zie bovenstaand).

Er zijn drie Nederlandse richtlijnen beschikbaar voor de behandeling van anafylaxie:

- Anafylaxie bij kinderen (2021) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NvK)²
- Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties (2025) van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)³
- Het Acute boekje (2023) van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)⁴

Volgens deze richtlijnen wordt adrenaline toegediend middels een intramusculaire spuitinjectie (I.M.) óf middels een autoinjector (AAI). Aangezien de adrenaline neusspray bedoeld is voor behandeling van anafylaxie buiten de klinische setting, is enkel de AAI relevant voor het beoordelen van onderlinge vervangbaarheid. Er worden drie merken AAI's vergoed in Nederland: de (Junior) EpiPen®, de JEXT® en de Emrade®. Enkel de EpiPen® en Jext® zijn opgenomen in het GVS, namelijk in het cluster 0C01CAAP.

Op voorhand kan reeds worden geconcludeerd dat de adrenaline neusspray niet geclusterd kan worden met een van de bovenstaande geneesmiddelen vanwege een verschil in toedieningsweg

(neusspray t.o.v. injectie)^{5, 1, 6}. Om die reden is de adrenaline neusspray niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksoortig indicatiegebied

Niet van toepassing.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

De adrenaline neusspray is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of de adrenaline neusspray in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

1.6 Beoordeling therapeutische waarde

Adrenaline neusspray voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning bij volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg. Het Zorginstituut concludeert met name op basis van de farmacokinetische data dat de adrenaline neusspray een gelijke waarde heeft ten opzichte van adrenaline toegediend met behulp van auto-injector.

Voor de onderbouwing van de conclusie stand van de wetenschap en praktijk en de therapeutische waarde van de adrenaline neusspray wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

Literatuur

1. EMA. SmPC EURneffy 2026.
2. FMS. Anafylaxie bij kinderen 2021.
3. NHG. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties 2025.
4. NIV. Het Acute Boekje. 2026 2023.
5. EMA. SmPC EpiPen 2025.
6. EMA. SmPC JEXT 2024.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport Adrenaline neusspray (EURneffy®) voor de spoedeisende behandeling van anafylaxie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | Juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2025027609
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
	Samenvatting	5
1	Inleiding	6
1.1	Aanleiding	6
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	7
1.2.3	Prevalentie en incidentie	7
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	9
2.1	Vraagstelling	9
2.1.1	PICO	9
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	9
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	9
2.2	Zoekstrategie	10
2.3	Selectiecriteria	11
3	Resultaten	12
3.1	Resultaten literatuursearch	12
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	12
3.3	Gunstige effecten interventie	13
3.3.1	Overige overwegingen	14
3.4	Ongunstige effecten	15
3.5	Ervaring	15
3.6	Toepasbaarheid	16
3.7	Gebruiksgemak	16
4	Eindbeoordeling	17
4.1	Bespreking relevante aspecten	17
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	17
4.1.2	Passend onderzoek argumenten	17
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	17
4.1.4	Medische argumenten	18
4.1.5	Afweging relevante aspecten	18
4.2	Eindconclusie	18
5	Farmacotherapeutisch Kompas	19
5.1	Oud advies	19
5.2	Nieuw advies	19
	Bijlage 1: Zoekstrategie	20
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	21
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	22
	Literatuur	23

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AAI	Autoinjector
AUC	Area under the curve (totale blootstelling)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
Cmax	Maximale piekconcentratie
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
IgE	Immunoglobuline E
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
M.I.	Intramusculaire
NHG	Nederlandse Huidartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NvK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVvAKI	Nederlandse Vereniging voor Allergologie
PD	Farmacodynamiek
PK	Farmacokinetiek
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
Tmax	Tijd tot maximale piekconcentratie
WAO	<i>World Allergy Organization Anaphylaxis</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van de adrenaline neusspray (EURneffy®) bij de behandeling van de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning bij volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg. De adrenaline neusspray is daarbij vergeleken met adrenaline toegediend middels een autoinjector (AAI) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Anafylaxie is een zeer ernstige acute allergische reactie waarbij het immuunsysteem heftig reageert op een bepaalde stof. Hierbij kunnen er symptomen zijn die de ademhaling en bloedsomloop blokkeren waardoor anafylaxie in sommige gevallen levensbedreigend is. In deze medische noodsituatie moet adrenaline zo snel mogelijk toegediend worden. Om deze reden wordt patiënten aangeraden om een adrenaline autoinjector (AAI) bij zich te hebben. De adrenaline neusspray zou een alternatief kunnen zijn voor de AAI. De beroepsgroepen geven aan dat bepaalde patiënten (prikangst) een voordeel kunnen hebben bij een neusspray. De patiëntvereniging geeft aan dat er behoefte is aan een eenvoudigere toediening van adrenaline.

Er is geen bewijs van het effect van de adrenaline neusspray op het verminderen van anafylactische symptomen. Een vergelijkend onderzoek bij een vorm van ernstige allergische reacties was wel wenselijk. Aan de andere kant is dit bewijs er ook niet voor de AAI. De AAI werd toegelaten tot de markt omdat het een soortgelijk farmacokinetisch profiel (wat het lichaam doet met adrenaline) heeft aan de toediening van adrenaline in de spieren met een spuit. Inmiddels heeft de praktijk laten zien dat de adrenaline toegediend met de AAI werkt en als gouden standaard wordt ingezet buiten de klinische setting. Om deze reden vindt het Zorginstituut het acceptabel als vergelijkbare gegevens beoordeeld worden voor de neusspray.

De werking en veiligheid van de adrenaline neusspray t.o.v. een AAI (de EpiPen) is onderzocht in een kleinschalige studie bij gezonde vrijwilligers. In dit onderzoek werd onderzocht wat het lichaam met adrenaline doet wanneer het wordt toegediend met de neusspray, een AAI of een injectie in de spieren. De resultaten laten zien dat het farmacokinetische profiel van de neusspray tussen die van een AAI en een injectie in de spieren in zit. Het is aannemelijk dat het dan een vergelijkbare werking in de praktijk heeft. Ook is er een kleine enkel-armige studie uitgevoerd waarbij allergische symptomen verminderd werden na toediening van de neusspray. Verder zijn de bijwerkingen van adrenaline toegediend middels de neusspray en een AAI vergelijkbaar.

Het gebruiksgemak van de neusspray is groter omdat er geen naald nodig is voor de toediening. Mogelijk wordt de neusspray hierdoor sneller gebruikt bij patiënten die bang zijn voor naalden.

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat de adrenaline neusspray voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de beoordeelde indicatie, en daarmee een gelijke waarde heeft ten opzichte van adrenaline toegediend met een AAI.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in de toets onderlinge vervangbaarheid van de adrenaline neusspray (EURneffy®).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van adrenaline neusspray bij spoedeisende behandeling van anafylaxie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Adrenaline neusspray (EURneffy®)

Type toedieningsvorm:
Neusspray

Geregistreerde indicatie:

Voor de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie of anafylaxie veroorzaakt door inspanning. De behandeling is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg.

Claim van de registratiehouder:

Bij de behandeling van de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning bij volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg heeft adrenaline neusspray tenminste een gelijke waarde ten opzichte van toediening van adrenaline met behulp van auto-injector.

Doseringsadvies:

De aanbevolen aanvangsdosering is een enkelvoudige nasale dosis van 1 mg (lichaamsgewicht 15 – 30 kg) of 2 mg (lichaamsgewicht ≥ 30 kg) adrenaline.

Als er na ongeveer 10 minuten geen klinische verbetering optreedt of als de symptomen na de eerste behandeling verslechteren of terugkeren, moet in combinatie met medische noodhulp een tweede dosis in hetzelfde neusgat worden toegediend.

Samenstelling:

Neusspray, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik:

- 1 mg adrenaline in 100 microliter, of
- 2 mg adrenaline in 100 microliter

Werkingsmechanisme:

Adrenaline werkt als agonist voor de alfa- en bèta-adrenerge receptoren van het sympathische zenuwstelsel. Activatie van de alfa-receptoren vermindert histamine-geïnduceerde vasodilatatie en vasculaire permeabiliteit. Dit verhoogt vasoconstrictie en vermindert daarmee oedeem. Activatie van de bèta-(met name β_2) receptoren leidt tot ontspanning van bronchiaal glad spierweefsel waardoor spierkrampen zoals bronchospasmes worden verminderd. Daarnaast verhoogt adrenaline zowel de hartslag als het bloedglucosegehalte, en kan het de prikkelbaarheid van het hart vergroten. Dit zijn gewenste effecten van adrenaline bij anafylaxie^{1, 2}.

Bijzonderheden:

Er lopen onderzoeken naar twee andere adrenaline neussprays: UTULY™ (Bryn Pharma) en FMXIN002 (Nasus Pharma)³.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Anafylaxie is een ernstige acute allergische reactie waarbij het immuunsysteem heftig reageert op een bepaalde stof (allergeen). In de meeste van deze gevallen lokt een allergeen een immunoglobuline E (IgE)- gemedieerde reactie uit. IgE is een antistof die door het immuunsysteem wordt aangemaakt en wat kan binden aan de IgE-receptoren op mestcellen en basofielen. Hiermee worden deze cellen geactiveerd en komen meerdere signalerende stoffen vrij waaronder histamine⁴. De allergische reactie die hiermee in werking wordt gezet, kan verschillen per persoon. Zo kunnen de eerste symptomen van anafylaxie optreden binnen een aantal minuten tot aan een aantal uren. Ook kunnen het type en de ernst van de symptomen sterk variëren. Anafylaxie kan invloed hebben op o.a. de huid, luchtwegen, hart- en vaatstelsel, en het maag/darm-systeem⁵.

Er bestaan meerdere nationale en internationale definities van en criteria voor de diagnose van anafylaxie. In 2020 heeft de commissie *World Allergy Organization Anaphylaxis (WAO)* een richtlijn uitgebracht met "simpele" criteria (zie tabel 1) waarbij ook aandacht wordt besteed aan vormen van anafylaxie waarbij er geen sprake is van huidsymptomen⁶.

Tabel 1: WAO-anafylaxierichtlijn uit 2020 afkomstig uit de NHG-richtlijn "Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties (2025)"^{7, 6}

Anafylaxie zeer waarschijnlijk als aan 1 van de volgende 2 criteria wordt voldaan
1. Acuut begin van klachten met gelijktijdige betrokkenheid van de huid en/of slijmvliezen (bijvoorbeeld gegeneraliseerde urticaria, jeuk of flushing of zwelling van lippen, tong of uvula) EN ≥ 1 van de volgende symptomen:
- tekenen van een bedreigde ademhaling: dyspneu, piepen (bronchospasme), stridor, verlaagde peakflow, hypoxemie
- bloeddrukdaling of symptomen van disfunctie van een 'eindorgaan', zoals hypotonie (collaps), syncope, incontinentie
- ernstige gastro-intestinale klachten (ernstig krampende buikpijn, herhaaldelijk braken), vooral na blootstelling aan een allergeen anders dan voedsel
OF
2. Acuut begin van hypotensie, bronchospasme (met uitsluiting van lageluchtwegsymptomen door veelvoorkomende inhalatieallergenen) of larynxbetrokkenheid (stridor, stemveranderingen, slikproblemen) na blootstelling aan een vastgesteld of zeer waarschijnlijk allergeen voor de betreffende patiënt, ook in de afwezigheid van typische huidbetrokkenheid.

Bij kinderen wordt anafylaxie vaak veroorzaakt door specifieke voedselallergenen, zoals koemelk, pinda's en zaden, of insectensteken^{4, 5}. Bij volwassenen zijn medicijnen en insecten gif de meest voorkomende oorzaken. Er zijn ook gevallen waarbij het onduidelijk is waardoor anafylaxie wordt uitgelokt, dan wordt er gesproken van idiopathische anafylaxie^{8, 5}.

1.2.2 Symptomen en ernst

De symptomen van anafylaxie kunnen sterk uiteenlopen. Veelvoorkomende symptomen zijn huiduitslag, jeuk, benauwdheid, opgezette tong en keel, duizeligheid, misselijkheid, een onrustig gevoel, versnelde hartslag, een daling van de bloeddruk en flauwvallen. De eerste symptomen kunnen snel optreden na blootstelling aan een allergeen en met tijd ernstiger worden. Sommige bronnen geven aan dat anafylaxie per definitie levensbedreigend is^{7, 6}. In sommige gevallen kan anafylaxie leiden tot een harstilstand of ademhalingsfalen. Een anafylactische reactie is dan ook altijd ernstig en dus een medische noodsituatie^{8, 5}. Zowel bij kinderen als volwassenen kan anafylaxie een negatief effect hebben op kwaliteit van leven en mentale gezondheid^{4, 9}.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

In een systematische review uit 2013 wordt genoemd dat bij ongeveer 0,3% van de totale bevolking in Europa op enig moment in hun leven anafylaxie optreedt (zie BIA). De incidentie ligt op ongeveer 1,5 tot 7,9 per 100.000 personen per jaar.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Anafylaxie kan verschillende oorzaken hebben en komt zowel bij kinderen als volwassenen voor. Hierdoor zijn meerdere Nederlandse richtlijnen relevant voor de behandeling van anafylaxie:

- Anafylaxie bij kinderen (2021) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NvK)⁴
- Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties (2025) van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)⁷
- Het Acute boekje (2023) van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)¹⁰

In alle drie de richtlijnen is tijdige toediening van adrenaline de hoeksteen van de behandeling van anafylaxie. Adrenaline wordt toegediend in het anterolaterale deel van het bovenbeen middels een intramusculaire spuitinjectie (I.M.) óf middels een autoinjector (AAI).

Bij behandeling van kinderen wordt de AAI aangeraden om foute doseringen te voorkomen. De aanbevolen dosering bij kinderen bij gebruik van AAI is afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- 0,15 mg adrenaline voor kinderen <25 kg
- 0,3 mg adrenaline voor kinderen ≥ 25 kg

Bij volwassenen wordt een dosering van 0,3 tot 0,5 mg adrenaline aangeraden. In de NHG-richtlijn wordt bij volwassenen juist een I.M. injectie (adrenaline ampul toegediend met spuit) aangeraden boven de AAI. Het Zorginstituut neemt aan dat hiermee toediening op de huisartsenpost bedoeld wordt, waarbij de injectie wordt toegediend door zorgverleners. Indien onvoldoende effect of verergering van symptomen binnen 5 tot 15 minuten, dient bij kinderen en volwassenen adrenaline opnieuw toegediend te worden. Na toediening van adrenaline dient de patiënt in het ziekenhuis opgenomen te worden voor verdere behandeling, onderzoek en/of observatie (minimaal 4 uur)^{4, 10, 7}.

Vergelijkende behandeling

De adrenaline neusspray is bedoeld voor behandeling van anafylaxie buiten de klinische setting. In de SmPC van de AAI's wordt geadviseerd dat patiënten de AAI bij zich moeten hebben in situaties die potentiële risico's met zich meebrengen^{11, 12}. In deze setting is adrenaline toegediend middels AAI de standaardbehandeling bij zowel kinderen als volwassenen. De NHG standaard adviseert weliswaar toediening middels I.M. injectie (met spuit) bij volwassenen, maar declaratiedata laat zien dat voornamelijk de AAI wordt voorgeschreven. Om deze reden wordt de neusspray enkel vergeleken met de AAI. Op basis van declaratiedata blijkt dat voornamelijk de (Junior) EpiPen® wordt gebruikt en in mindere mate de JEXT®.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet adrenaline neusspray (EURneffy®) bij de spoedeisende behandeling van anafylaxie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder lichaamsgewicht ≥ 15 kg met anafylaxie (ernstige allergische reacties veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning)
Interventie	Adrenaline neusspray (1 mg of 2 mg, afhankelijk van lichaamsgewicht)
Controle-interventie	Adrenaline toegediend middels AAI (0,15 mg of 0,3 mg, afhankelijk van lichaamsgewicht)
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Ziekenhuisopname/overleving - Afname ernst van anafylactische symptomen (respiratoire/ cardiovasculaire) - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	1 tot 2 jaar ^a

a. Het optreden van anafylaxie is moeilijk te voorspellen en komt bij een groot deel van de patiëntenpopulatie relatief weinig voor. In een *real world setting* is een lange follow-up periode relevant om voldoende gevallen van anafylaxie te includeren. Bij toediening van adrenaline in een klinische setting na een provocatietest is een kortere follow-up periode van 1 tot 2 dagen gewenst om effectiviteit en veiligheid vast te stellen.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerd onderzoek in theorie gewenst is om adrenaline neusspray te vergelijken met adrenaline toegediend middels AAI bij allergische reacties. Zoals het EMA opmerkt is het om ethische en praktische beperkingen niet verantwoord om een gerandomiseerd onderzoek bij spontane anafylaxie uit te voeren. Zo kan de zeldzaamheid van anafylaxie uitvoerbaarheid van dergelijk onderzoek bemoeilijken. Bovendien is dergelijk onderzoek ook niet uitgevoerd voor de AAI. Een prospectief gerandomiseerd onderzoek waarbij de adrenaline neusspray en AAI in de praktijk bij anafylaxie worden vergeleken, is volgens sommige beroepsgroepen wenselijk. Dit zou kunnen middels een door provocatietesten geïnduceerde anafylaxie studie.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Ziekenhuisopname/overleving

Anafylaxie behoeft spoedeisende behandeling omdat deze in sommige gevallen fataal kan zijn. Een belangrijke factor bij anafylaxie met een fatale afloop is het te laat of niet toedienen van

adrenaline⁴. De inrichting van de huidige zorg heeft het risico op overlijden bij anafylaxie beperkt tot minder dan 1%. Dit risico is afhankelijk van meerdere factoren waaronder het allergeen wat de anafylaxie uitlokt, de leeftijd van de patiënt en co-morbiditeiten¹³. Bij een gecompliceerd beloop van anafylaxie, bijv. persisteren of progressie van symptomen en/of meer dan één dosering adrenaline nodig hebben, wordt een langere observatieduur in het ziekenhuis aangeraden⁴. Bij een onderzoek in de vorm van een provocatietest in een klinische setting is dit geen reële uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor ziekenhuisopname en/of overleving bij anafylaxie.

Afname van ernst van anafylactische (respiratoire/ cardiovasculaire symptomen)

Anafylaxie gaat gepaard met een verscheidenheid aan symptomen (zie tabel 1) waaronder respiratoire en cardiovasculaire symptomen. Spoedeisende behandeling met adrenaline is dan ook gericht op het doen afnemen van ernstige symptomen als zwelling van de keel, moeite met ademen, en/of een lage bloeddruk. De afname van symptomen wordt 5 tot 15 minuten na adrenaline beoordeeld. Indien symptomen niet snel afnemen, wordt een tweede toediening adrenaline overwogen^{4, 10, 7}.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de afname van anafylactische symptomen.

Kwaliteit van leven

Het behoud van kwaliteit van leven wordt beschouwd als cruciale uitkomst. In 2022 is een vragenlijst ontwikkeld voor het meten kwaliteit van leven bij volwassenen met kans op anafylaxie: de *Anaphylaxis Quality of Life Scale for Adults* (A-QoL-Adults). Deze vragenlijst bestaat uit drie subdomeinen: emotionele impact, maatschappelijke impact, en beperkingen in het dagelijks leven¹⁴. Tot op heden is weinig ervaring opgedaan met deze vragenlijst.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor kwaliteit van leven vragenlijsten bij anafylaxie.

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is eveneens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over adrenaline neusspray en adrenaline toegediend middels een AAI bij spoedeisende behandeling van anafylaxie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- *Gerandomiseerde studies/meta-analyses die voldoen aan de PICO*

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- *Congresbijdragen; Abstracts*
- *Niet systematische reviews, Case reports*
- *Niet beschouwende artikelen*
- *Niet-Engelstalige artikelen*

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 20 referenties. Geen van de gepubliceerde studies voldeed aan de inclusiecriteria: geen direct vergelijkende studies van de adrenaline neusspray en adrenaline toegediend middels AAI bij patiënten met anafylaxie. Om deze reden is verder gezocht naar studies waarbij adrenaline neusspray vergeleken werd met adrenaline toegediend middels AAI bij patiënten zonder anafylaxie. Deze zoekstrategie resulteerde in 58 referenties waarvan 1 studie voldeed aan de aangepaste inclusiecriteria. In de studie van Casale *et al.*, 2023 is de adrenaline neusspray vergeleken met een adrenaline AAI (EpiPen) en I.M. injectie bij gezonde vrijwilligers onder normale omstandigheden (geen symptomen van allergie)¹⁵.

De kenmerken van de geselecteerde studie zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De werkzaamheid en veiligheid van de adrenaline neusspray zijn onderzocht in de fase 1 gerandomiseerde cross-over-studie bij gezonde volwassen vrijwilligers EPI-15. De leeftijdsrange van de deelnemers was 21 tot 54 jaar, 70% was man en het gemiddelde gewicht bedroeg 82,7 kg. Elke deelnemer kreeg op verschillende momenten de volgende behandelingen toegediend door een zorgverlener:

- Adrenaline neusspray 2,0 mg
- EpiPen (een AAI) 0,3 mg
- Adrenaline I.M. injectie 0,3 mg

In het eerste deel van de studie werden enkele doseringen toegediend met een tussentijd van 24 uur. In het tweede deel van de studie werden herhaalde doseringen van bovenstaande behandelingen getest, met een tussentijd van minimaal 6 dagen tussen de verschillende toedieningsvormen. Van 14 vrijwilligers waren de gegevens van deel 1 niet bruikbaar. In de gehele studie werden in totaal 59 vrijwilligers geïnccludeerd, waarvan de gegevens voor 42 vrijwilligers per studie onderdeel (deel 1 en 2) bruikbaar waren.

Bloed werd afgenomen om de volgende farmacokinetische parameters te bestuderen: concentratie adrenaline waaronder de maximale piekconcentratie (C_{max}), tijd tot deze piek (T_{max}) en totale blootstelling (AUC). Ook werd gekeken naar het effect van adrenaline op het lichaam middels de systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en hartslag. Deze metingen werden uitgevoerd voor toediening, en op meerdere momenten na toediening.

In de EPI-15 studie zijn geen data verzameld bij de gewenste patiëntpopulatie aangezien adrenaline werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. Aangezien de EPI-15 studie voornamelijk farmacokinetiek en farmacodynamiek (PK/PD) meet, ontbreekt data omtrent de cruciale uitkomstmaten.

Adrenaline toegediend middels een AAI is op basis van studies naar PK/PD data bij gezonde vrijwilligers toegelaten tot de Europese (en Nederlandse) markt. Hierbij zijn PK-data verzameld in een cross-over studie met de EpiPen en adrenaline toegediend middels I.M. injectie bij 35 gezonde vrijwilligers. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies naar de effectiviteit van een adrenaline AAI bij anafylaxie⁴. Inmiddels kan gesproken worden van “*well established use*” van de AAI.

Overwegingen voor beoordeling bij afwezigheid passend onderzoek

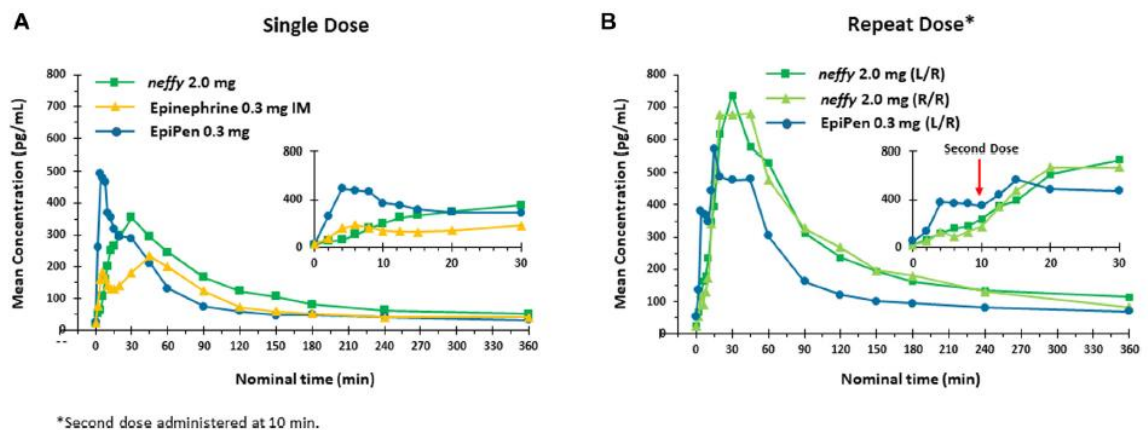
Adrenaline toegediend middels een AAI was al voor 2000 toegelaten tot de markt op basis van PK/PD data t.o.v. de I.M. injectie. Inmiddels is in de praktijk veel ervaring opgedaan met de AAI en wordt deze unaniem gezien als de gouden standaard voor gebruik van anafylaxie buiten de klinische setting. Het Zorginstituut is van mening dat daarmee indirect ook de voor AAI bestudeerde farmacokinetische parameters die ten grondslag lagen aan de goedkeuring zich voldoende hebben bewezen als surrogaat voor de gunstige effecten. Op basis hiervan acht het

Zorginstituut het aangeleverde PK/PD-onderzoek voldoende voor het beoordelen van adrenaline toegediend middels een neusspray.

3.3 Gunstige effecten interventie

Zoals hierboven toegelicht focust het Zorginstituut zich bij gebrek aan data over gunstige effecten, zoals afname van anafylactische symptomen, op de PK/PD data als surrogaat voor deze effecten.

In de Nederlandse richtlijnen wordt beschreven dat het gewenst is dat het effect van adrenaline bij anafylaxie binnen 5 tot 15 minuten optreedt^{4, 10, 7}. Om deze reden is het relevant om te kijken naar de opname van adrenaline na toediening. In onderstaande figuren (1A enkele dosering, 1B dubbele dosering) staan de gemiddelde concentraties weergegeven over tijd van adrenaline toegediend middels de neusspray (1A groen), EpiPen (1A blauw) en IM (1A geel).



Figuur 1: Gemiddelde concentraties weergegeven over tijd van adrenaline toegediend middels de neusspray, EpiPen en I.M. injectie (1A enkele dosis, 1B dubbele dosering)¹⁵.

Bij éénmalige dosering lijkt de EpiPen de hoogste piekconcentratie te geven binnen de eerste 10 minuten¹. Deze concentratie neemt vervolgens relatief snel af. De concentratie van de neusspray lijkt later te pieken dan de EpiPen en eerder dan de I.M. injectie. Zowel de concentraties van de neusspray als de I.M. injectie nemen vervolgens gestaagd af. Als gevolg van deze tragere afname zijn de AUC van de neusspray en I.M. injectie toediening hoger dan die van de EpiPen. In Tabel 2 zijn de C_{max}, T_{max} en AUC weergegeven per toedieningsweg. De C_{max} en T_{max} van de neusspray lijken tussen de waarden van de EpiPen en I.M. injectie in te liggen. Bij een dubbele dosering is de C_{max} van de adrenaline neusspray en EpiPen vergelijkbaar. Ook bij een dubbele dosering lijkt de maximale concentratie eerder bereikt te worden met de EpiPen dan met de adrenaline neusspray (15 minuten t.o.v. 30 minuten). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gewenste therapeutische adrenaline spiegel bij anafylaxie.

Tabel 2: Overzicht van PK parameters van adrenaline toegediend middels de neusspray (neffy), EpiPen en I.M. injectie

Treatment	No. of subjects	C _{max} (pg/mL), mean (CV%)	T _{max} (min), median (range)	AUC _{last} (min × pg/mL), mean (CV%)
Single dose				
neffy 2.0 mg	42	481 (76.0)	30.0 (6.00-150)	43,500 (69.4)
EpiPen	42	753 (65.6)	7.50 (2.00-45.0)	31,300 (35.0)
Epinephrine IM	42	339 (74.1)	45.0 (4.00-90.0)	29,300 (41.7)
Repeat dose				
neffy 2.0 mg (L/R)	39	1,000 (93.1)	30.0 (6.00-150)	86,000 (77.0)
neffy 2.0 mg (R/R)	39	992 (75.3)	30.0 (4.00-150)	86,000 (60.5)
EpiPen (L/R)	42	840 (60.6)	15.0 (0.00-360)	56,900 (52.1)

CV%, Coefficient of variation.

¹ In de SmPC van de EpiPen wordt opgemerkt dat de hoge C_{max} geobserveerd is bij gezonde vrijwilligers en mogelijk minder hoog is bij anafylaxie. Op basis van deze gegevens werd geconcludeerd dat de EpiPen vergelijkbaar was met de I.M. injectie¹¹.

3.3.1 Overige overwegingen

Aanvullende effectiviteitsdata

Er is een kleinschalige enkel-armige (n=15) fase 3 studie uitgevoerd met de adrenaline neusspray bij Japanse kinderen met voedselallergie. Hierbij is o.a. gekeken naar de afname van symptomen (geïnduceerd middels een voedselprovocatietest) na toediening van de neusspray. Enkel patiënten met ernstige allergische symptomen n.a.v. de provocatietest werden geïncubeerd in de studie. Afhankelijk van het lichaamsgewicht kregen patiënten een éénmalige dosering van 1 mg (n=6) of 2 mg (n=9) adrenaline. In deze studie leidde behandeling met de neusspray tot een vermindering van de geïnduceerde symptomen bij alle 15 patiënten. Geen van de patiënten had een tweede dosering nodig. De mediane tijd tot het verhelpen van de anafylactische symptomen was 16 minuten¹⁶. Gezien het beperkte aantal patiënten dienen deze resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Verder is de lagere dosering van 1 mg bij kinderen onder de 30 kg getest in de EPI-10 studie. Hierbij werden patiënten geïncubeerd met een voorgeschiedenis van allergieën waarvoor adrenaline geïndiceerd was. De neusspray werd toegediend onder normale omstandigheden (geen symptomen van allergie) bij allergische kinderen (1 mg bij 15-30 kg (n=21), 2 mg bij ≥ 30 kg (n=21)) en allergische volwassenen (2 mg, n=42). Er werd een hogere C_{max} bereikt bij kinderen met beide doseringen dan bij volwassenen¹⁷. Op basis van deze gegevens heeft het EMA de indicatie van de adrenaline neusspray uitgebreid naar kinderen vanaf 4 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 15 kg.

Farmacodynamiek

In EPI-15 studie is ook gekeken naar farmacodynamische (PD) parameters waaronder: systolische bloeddruk (SBP en DBP) en hartslag. Deze gegevens (zie tabel 3) zijn verzameld onder "normale" omstandigheden, oftewel niet bij een ernstige allergische reactie. De vertaling naar mogelijke effectiviteit is hierdoor onduidelijk. Overal lijken alle drie de toedieningen te leiden tot een verhoging van de SBP, DBP en hartslag. Dit is conform verwachting op basis van het werkingsmechanisme. De patiënten rapporteerden geen nadelige effecten van de gemeten verhogingen.

Tabel 3: Overzicht van PD parameters t.o.v. baseline van adrenaline toegediend middels de neusspray (neffy), EpiPen en I.M. injectie.

TABLE II. Maximum pharmacodynamic effect (change from baseline) and time to maximum pharmacodynamic effect

Table 1. Maximum, minimum, and mean values (range) for maximum, minimum, and mean values for maximum, minimum, and mean values							
Treatment	No. of subjects	Mean E _{max} (CV%)			Median T _{E_{max}} (min)		
		SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	HR (beats/min)	SBP	DBP	HR
Single dose							
neffy 2.0 mg	42	23.6 (64.8)	8.10 (64.3)	17.3 (62.7)	25.0 (1.00-116)	13.0 (1.00-117)	19 (1.00-116)
EpiPen	42	18.2 (80.3)	5.62 (131)	12.3 (63.2)	9.0 (1.00-116)	10.0 (1.00-115)	10.0 (1.00-115)
Epinephrine IM	42	11.9 (81.0)	5.48 (145)	9.71 (87.1)	22.5 (1.00-116)	9.00 (1.00-115)	27.0 (1.00-117)
Repeat dose							
neffy 2.0 mg (L/R)	39	28.9 (47.0)	10.5 (71.2)	22.1 (55.0)	29.0 (2.00-116)	19.0 (1.00-115)	29.0 (1.00-116)
neffy 2.0 mg (R/R)	39	29.1 (46.0)	9.62 (83.5)	22.9 (44.3)	28.0 (6.00-85.0)	13.0 (1.00-118)	40.0 (1.00-116)
EpiPen (L/R)	42	19.1 (46.0)	6.31 (89.6)	17.4 (51.6)	15.5 (1.00-85.0)	5.00 (1.00-115)	24.5 (1.00-116)

CV%, Coefficient of variation.

Vergelijkende studies met I.M. injectie

De adrenaline neusspray is in drie kleinschalige cross-over studies (EPI 16 t/m 18) vergeleken met adrenaline toegediend met een I.M. injectie^{18, 19}. In de EPI-16 en -18 studies is gekeken naar de opname van adrenaline voor én na nasale allergen provocatie om seizoensgebonden allergische rhinitis na te bootsen, om te bestuderen of neusverstopping en/of neusoedeem invloed heeft op de opname van adrenaline middels de neusspray. In de EPI-16 studie werd de neusspray (2 mg) en I.M. toediening (0,3 mg en 0,5 mg) vergeleken bij gezonde vrijwilligers (n=36). Aangezien deze studie niet gepubliceerd is, heeft de registratiehouder de resultaten aangeleverd in de vorm van een *clinical study report* (CSR). Op basis van deze gegevens lijkt rhinitis, en dus de zwelling van het neusslijmvlies, weinig invloed te hebben op de opname van de adrenaline toegediend via de neusspray¹. In de EPI-18 studie werd een dubbele dosering van de neusspray (2x 2 mg) en I.M. toediening (2x 0,3 mg) vergeleken bij gezonde vrijwilligers (n=43). De opname van adrenaline was vergelijkbaar en/of beter wanneer toegediend middels de neusspray¹⁹. Hoewel niet vergeleken met andere toedieningsvormen van adrenaline, is in een

enkel-armige studie aangetoond dat bovenste luchtweginfecties geen invloed heeft op de opname van adrenaline via de neusspray²⁰.

Visie van de beroepsgroep

Het Zorginstituut heeft navraag gedaan over de adrenaline neusspray bij de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvAKI) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Uit de reacties blijkt dat de minimale concentratie adrenaline in het bloed voor een effectieve reactie niet bekend is. Het is echter wel bekend dat het laat toedienen van adrenaline geassocieerd is met een slechtere uitkomst. De beroepsgroepen zien een mogelijk voordeel bij de neusspray omdat bepaalde patiënten, bijv. patiënten met prikangst, de neusspray eerder zouden gebruiken dan een AAI.

De NVK, NVvAKI en NIV verwachten dat de neusspray effectief zal zijn bij de behandeling van anafylaxie. Hierbij baseren zij zich op PK/PD-data uit EPI-15 t/m -18 studies en de gegevens uit de enkel-armige voedselprovoCATiESTUDIE. Zo merkt de NVK op dat ook de adrenaline I.M. injectie effectief is, waardoor de neusspray ook een tijdig effect zou hebben op basis van figuur 1A. Ook lijkt de opname van de adrenaline neusspray niet beïnvloed te worden door neusverkoudheid of bovenste luchtweginfecties²⁰. De NVvAKI en NIV zien echter wel risico voor het eerder inzetten van een tweede dosering met de neusspray aangezien er op basis van de PK-data een kans is dat het effect van de adrenaline neusspray iets later optreedt dan de EpiPen. Een herhaalde dosering wordt aangeraden wanneer na 10 minuten nog geen zichtbare respons is.

De NVvAKI vindt de beschikbare data voldoende overtuigend. De NVK overweegt om specifiek voor kinderen ervaring op te doen middels een gerandomiseerd onderzoek waarbij de adrenaline neusspray en EpiPen vergeleken worden bij kinderen met anafylaxie tijdens een provocatie. Het NHG is terughoudender en zou het nog niet aanbevelen omdat gerandomiseerd onderzoek bij anafylaxie ontbreekt.

Visie van het CBG

Het CBG concludeerde op basis van PK/PD-onderzoek in de EPI-15 studie dat er verschillen zijn tussen de verschillende toedieningsvormen, maar dat adrenaline toegediend middels een neusspray effectief en veilig is en niet onderdoet aan adrenaline I.M. toediening en de adrenaline EpiPen. Het Zorginstituut volgt deze visie.

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van adrenaline toegediend middels de neusspray en een AAI (EpiPen of Jext) zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen bij de toediening van adrenaline hebben te maken met het cardiovasculaire en/of het centrale zenuwstelsel. Aanvullend kan de adrenaline neusspray gepaard gaan met bijwerkingen als keelirritatie, hoofdpijn en neusongemak^{11, 1, 12}.

In de EPI-15 studie waren geen ernstige ongunstige effecten noch stakers wegens ongunstige effecten. Op basis van deze kleine studie zijn er geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers² wegens ongunstige effecten tussen adrenaline toegediend middels de neusspray en de EpiPen¹⁵.

3.5 Ervaring

De ervaring met adrenaline toegediend middels de neusspray en een AAI is weergegeven in tabel 2. De ervaring met de neusspray is beperkt terwijl ervaring met de AAI ruim is.

Tabel 2: Ervaring met adrenaline neusspray vergeleken met adrenaline AAI

	Adrenaline neusspray	Adrenaline AAI
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische	x	

² De uitkomstmaat stakers is minder relevant voor het beoordelen van de ongunstige effecten van de adrenaline neusspray aangezien de behandeling éénmalig (of bij het uitblijven van klinische verbetering tweemaal) toegediend wordt.
DEFINITIEF | JULI 2026 | Farmacotherapeutisch rapport Adrenaline neusspray (EURneffly®) voor de spoedeisende behandeling van anafylaxie
|2025027609

indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		x

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's. De toediening van adrenaline middels de neusspray en een AAI is even breed toepasbaar aangezien het dezelfde werkzame stof betreft: adrenaline. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties^{11, 1, 12}.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van adrenaline toegediend middels de neusspray en een AAI is weergegeven in tabel 3. De toedieningswijze van de adrenaline neusspray zorgt voor een beter gebruiksgemak. De beroepsgroep onderschrijft dat met name patiënten met prikangst, iets wat volgens de NVK m.n. bij kinderen veel voorkomt, baat hebben bij de adrenaline neusspray. Bij deze patiënten zou de neusspray mogelijk sneller ingezet worden waardoor het risico op een ernstig verloop van de anafylactische reactie verkleind kan worden. De patiëntenvereniging *Happy living academy* beaamt dat er behoefte is aan een eenvoudigere manier van adrenaline toedienen. Een neusspray zou de barrière voor omstanders kunnen verlagen omdat de angst van iets verkeerd te doen afneemt. Tenslotte zijn er in tegenstelling tot de AAI (onder de 25°C bewaren) geen speciale bewaarcondities voor de adrenaline neusspray.

Tabel 3: Gebruiksgemak van adrenaline neusspray vergeleken met adrenaline AAI

	Adrenaline neusspray ¹	Adrenaline AAI ^{11, 12}
Toedieningswijze	Neusspray	Auto-injector
Toedieningsfrequentie	Eenmalige toediening Tweede dosering na +/- 10 minuten indien geen klinische verbetering optreedt.	Eenmalige toediening Tweede dosering na 5-15 minuten indien geen klinische verbetering optreedt.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

De adrenaline neusspray is geregistreerd als spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning bij volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg. In dit rapport wordt de waarde van de neusspray vergeleken met de toediening van adrenaline met behulp van een AAI, die zich in de praktijk overtuigend bewezen heeft.

4.1.2 *Passend onderzoek argumenten*

Een prospectief gerandomiseerd onderzoek waarbij de adrenaline neusspray en AAI in de praktijk bij anafylaxie (en/of voedselprovocatietest) worden vergeleken, is wenselijk. Het eerste acht het Zorginstituut, net als de EMA, niet ethisch noch praktisch uitvoerbaar. Adrenaline toegediend middels een AAI is voor 2000 toegelaten tot de markt op basis van PK/PD data t.o.v. I.M. injectie. Inmiddels is in de praktijk veel ervaring opgedaan met de AAI en wordt deze unaniem gezien als de gouden standaard voor gebruik van anafylaxie buiten de klinische setting. Het Zorginstituut is van mening dat daarmee indirect ook de voor AAI bestudeerde farmacokinetische parameters, die ten grondslag lagen aan de goedkeuring, zich voldoende hebben bewezen als surrogaat voor de gunstige effecten. Op basis hiervan acht het Zorginstituut het aangeleverde PK/PD-onderzoek voldoende voor het beoordelen van adrenaline toegediend middels een neusspray. Het Zorginstituut kan zich wel vinden in de wens van twee beroepsgroepen om met name bij kinderen ervaring op te doen middels een provocatietest studie waarin de AAI en neusspray vergeleken worden. Daarin zou ook het risico op het eerder inzetten van een tweede dosering van de neusspray, omdat het effect mogelijk later intreedt o.b.v. de PK-data, kunnen worden meegenomen.

4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

Er is geen direct vergelijkende studie van de adrenaline neusspray en adrenaline toegediend middels AAI uitgevoerd bij patiënten met anafylaxie. Er is een kleinschalige PK/PD cross-over-studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers waarin toediening middels de neusspray, EpiPen (AAI) en I.M. injectie werden vergeleken. Op basis van deze resultaten lijkt het farmacokinetische profiel van de neusspray zich tussen die van de EpiPen en I.M. injectie met spuit te bevinden. Alle drie de toedieningswegen laten een verhoging van de bloeddruk en hartslag zien. De studie laat een directe doorvertaling naar behandeling van anafylaxie niet toe, maar aangezien de EpiPen (en I.M. toedieningsvorm) zich in de praktijk met deze waarden overtuigend effectief zijn gebleken neemt het Zorginstituut aan dat dit ook zal gelden voor de neusspray. Alle farmacokinetische studies hadden betrekking op kleine patiëntpopulaties waarbij geen sprake was van anafylaxie.

Aanvullende zijn er meerdere studies uitgevoerd die aantonen dat de opname van de adrenaline neusspray niet beïnvloed wordt door neusverkoudheid. Ook liet een enkel-armige studie bij kinderen met allergie zien dat de neusspray allergische symptomen verhielp na een voedselprovocatietest.

Tenslotte lijkt het bijwerkingenprofiel van de neusspray vergelijkbaar met de AAI. Aangezien het dezelfde werkzame stof betreft, is het aannemelijk dat er geen kans is op meer ongunstige effecten.

In navolging van het CBG concludeert het Zorginstituut op basis van PK/PD-onderzoek in de EPI-15 studie dat er verschillen zijn tussen de verschillende toedieningsvormen, maar dat adrenaline toegediend middels een neusspray effectief en veilig is en niet onderdoet aan adrenaline I.M. toediening en de adrenaline EpiPen.

4.1.4 Medische argumenten

Er is behoefte aan een alternatieve toedieningsweg van adrenaline voor patiënten die de AAI liever niet inzetten door bijv. prikangst. Dit geldt met name bij kinderen. De beroepsgroepen onderschrijven dat de AAI niet altijd tijdig wordt ingezet in de praktijk. Indien de adrenaline neusspray de tijd tot toediening van adrenaline verkort, kan het risico op een ernstig verloop van de anafylactische reactie bij deze patiënten verkleind worden. Ook de patiëntenvereniging heeft laten weten dat er behoefte is aan deze alternatieve toedieningsweg.

4.1.5 Afweging relevante aspecten

Het Zorginstituut is van mening dat het uitvoeren van een passender onderzoek mogelijk was. Direct bewijs voor de effectiviteit van de neusspray bij het behandelen van anafylaxie ontbreekt. Gezien de complexiteit van anafylaxie, en het ontbreken van dergelijk onderzoek voor de vergelijkende behandeling die zich in de praktijk ruimschoots bewezen hebben, acht het Zorginstituut de uitgevoerde PK/PD-studie onder deze specifieke omstandigheden acceptabel en voldoende overtuigend. De verzamelde gegevens laten zien dat het farmacokinetische profiel van de neusspray tussen de EpiPen en I.M. injectie in zitten, welke allebei effectief worden bevonden in de praktijk. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de neusspray en AAI verschillen in veiligheid. Bovendien verwacht de beroepsgroep dat de neusspray met name van toegevoegde waarde zal zijn voor patiënten met prikangst. Ondanks de onzekerheid over de effectiviteit van de neusspray acht het Zorginstituut het aannemelijk dat de neusspray gelijkwaardig is aan de AAI.

4.2 Eindconclusie

Adrenaline neusspray voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie en anafylaxie veroorzaakt door inspanning bij volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg. Het Zorginstituut concludeert met name op basis van de farmacokinetische data dat de adrenaline neusspray een gelijke waarde heeft ten opzichte van adrenaline toegediend met behulp van auto-injector.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij hartstilstand en anafylactische shock is snelle toediening van adrenaline de eerste keus.

Bij mensen met een actueel risico van of reeds doorgemaakte anafylactische shock is het belangrijk dat eenvoudig, op een veilige wijze en zo snel mogelijk adrenaline kan worden toegediend. De speciale toedieningsvorm van de auto-injector is hiervoor geschikt en heeft de voorkeur².

5.2 Nieuw advies

Bij hartstilstand en anafylactische shock is snelle toediening van adrenaline de eerste keus.

Bij mensen met een actueel risico van of reeds doorgemaakte anafylactische shock is het belangrijk dat eenvoudig, op een veilige wijze en zo snel mogelijk adrenaline kan worden toegediend. De auto-injector **en de neusspray zijn** hiervoor geschikt en **hebben** de voorkeur.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2026 met de volgende zoektermen:

1. ((anaphylaxis) AND (epinephrine)) AND (nasal spray)

Aangepaste zoekstrategie:

2. (adrenaline) AND (nasal spray)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Casale <i>et al.</i> , 2023 EPI-15 ¹⁵	Fase 1 gerandomiseerde crossover-studie bestaande uit 2 delen: - Deel 1 onderzocht enkele dosering - Deel 2 onderzocht herhaalde doseringen Follow-up per dose: 6 uur	N=59	Gezonde volwassen vrijwilligers, 70% man, gemiddelde BMI van 28,0 kg/m ²	Interventie: Adrenaline neusspray 2,0 mg Vergelijkende behandelingen: - EpiPen (AAI) 0,3 mg - Adrenaline I.M. injectie 0,3 mg	PK: Cmax, Tmax en AUC PD: systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, Hartslag Veiligheid	In deel 1 van de studie was een significant aantal van de PK/PD gegevens niet bruikbaar N=14. Reden hiervoor was een fout met het verwerken van de PK data. Om deze reden is het totale aantal deelnemers uitgebreid van 42 naar 59.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2026	Samenvatting van de productkenmerken adrenaline neusspray
EMA	2026	European Public Assessment Report adrenaline neusspray (EURneffy)
EMA	2025	Samenvatting van de productkenmerken EpiPen
EMA	2024	Samenvatting van de productkenmerken JEXT
NHG	2025	Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties
NIV	2023	Het Acute boekje
NVK	2021	Anafylaxie bij kinderen

Literatuur

1. EMA. SmPC EURneffy 2026.
2. Zorginstituut Nederland (2026). Adrenaline. 2026, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/adrenaline>.
3. Takahashi K, Yanagida N, Sato S, et al. Intranasal adrenaline: A new treatment for anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2026; 37: e70316.
4. FMS. Anafylaxie bij kinderen 2021.
5. anafylaxie.com. Wat is anafylaxie? from <https://www.anafylaxie.com/wat-is-anafylaxie>.
6. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal* 2020; 13.
7. NHG. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties 2025.
8. ALK (2026). Anafylaxie – Symptomen herkennen & Snel handelen. 2026, from <https://allesoverallergie.nl/pages/anafylaxie>.
9. Knibb RC, Huissoon AP, Baretto R, et al. The impact of anaphylaxis on the quality of life and mental health of adults. *Clin Exp Allergy* 2023; 53: 121-5.
10. NIV. Het Acute Boekje. **2026** 2023.
11. EMA. SmPC EpiPen 2025.
12. EMA. SmPC JEXT 2024.
13. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1169-78.
14. Knibb RC, Huissoon AP, Baretto R, et al. Development and Validation of the Anaphylaxis Quality of Life Scale for Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1527-33.e3.
15. Casale TB, Ellis AK, Nowak-Wegrzyn A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of epinephrine after single and repeat administration of neffy, EpiPen, and manual intramuscular injection. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152: 1587-96.
16. Ebisawa M, Takahashi K, Takahashi K, et al. Epinephrine Nasal Spray Improves Allergic Symptoms in Patients Undergoing Oral Food Challenge, Phase 3 Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13: 2787-94.
17. Fleischer DM, Li HH, Talreja N, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of neffy, Epinephrine Nasal Spray, in Pediatric Allergy Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13: 1335-41.e1.
18. Casale TB, Oppenheimer J, Kaliner M, et al. Adult pharmacokinetics of self-administration of epinephrine nasal spray 2.0 mg versus manual intramuscular epinephrine 0.3 mg by health care provider. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 500-2.e1.
19. Oppenheimer J, Casale TB, Spergel JM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Repeat Dosing of neffy (Epinephrine Nasal Spray) Versus Intramuscular Injection During Induced Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2026; 14: 837-45.e3.
20. Oppenheimer J, Casale TB, Camargo CA, Jr., et al. Upper respiratory tract infections have minimal impact on neffy's pharmacokinetics or pharmacodynamics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 1640-3.e2.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van Adrenaline neusspray (EURneffy®) voor de spoedeisende behandeling van anafylaxie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief

| Juli 2026

Colofon

Zaaknummer	2025027609
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Fabrikant	ALK

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	5
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpact	9
4	Conclusie	10
5	Referenties	11

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van adrenaline neusspray (EURneffy®) op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apothekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Adrenaline neusspray (EURneffy®) is geregistreerd voor de spoedeisende behandeling van allergische reacties (anafylaxie) veroorzaakt door insectensteken of -beten, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, evenals idiopathische anafylaxie of anafylaxie veroorzaakt door inspanning. De behandeling is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen ≥ 4 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 15 kg.^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Anafylaxie is een ernstige acute allergische reactie waarbij het immuunsysteem heftig reageert op een bepaalde stof (allergeen). Bij kinderen wordt anafylaxie vaak veroorzaakt door specifieke voedselallergenen, zoals koemelk, pinda's en zaden, of insectensteken.^[2, 3] Bij volwassenen zijn medicijnen en insectengif de meest voorkomende oorzaken.

Er zijn meerdere Nederlandse richtlijnen relevant voor de behandeling van anafylaxie:

- Anafylaxie bij kinderen (2021) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NvK)^[2, 4]
- Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties (2025) van de Nederlandse Huidartsen Genootschap (NHG)^[4]
- Het Acute boekje (2023) van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)^[5]

In alle drie de richtlijnen is tijdige toediening van adrenaline de hoeksteen van de behandeling van anafylaxie. Adrenaline wordt toegediend in het anterolaterale deel van het bovenbeen middels een intramusculaire spuitinjectie (IM) óf middels een autoinjector (AAI). Omdat anafylaxie zich vaak buiten de klinische setting voordoet, krijgen patiënten preventief adrenaline voorgeschreven voor gebruik in noodsituaties. De AAI vormt hierbij de standaardbehandeling.

De adrenaline neusspray is bedoeld voor behandeling van anafylaxie buiten de klinische setting. In deze setting is adrenaline toegediend middels AAI de standaardbehandeling bij zowel kinderen als volwassenen. Om deze reden wordt de neusspray enkel vergeleken met de AAI.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In een systematische review uit 2013 wordt genoemd dat bij ongeveer 0,3% van de totale bevolking in Europa op enig moment in hun leven anafylaxie optreedt.^[6] De incidentie ligt op ongeveer 1,5 tot 7,9 per 100.000 personen per jaar.

Om in te schatten hoeveel patiënten in aanmerking komen voor behandeling met de adrenaline neusspray wordt er gebruik gemaakt van declaratiegegevens van de autoinjectoren (AAI's). Het gaat om gegevens die door zorgverzekeraars aan het Zorginstituut zijn verstrekt, waarvan een gedeelte openbaar beschikbaar is op de website van Zorgcijfersdatabank. Het betreft de AAI's die extramuraal (d.w.z. buiten instellingen als ziekenhuizen en verpleeghuizen) zijn verstrekt en vergoed op grond van de Zorgverzekeringswet. Er is gekeken naar het aantal patiënten vanaf 4 jaar dat jaarlijks een AAI voorgeschreven krijgt, en het aantal AAI's dat in totaal in een jaar zijn voorgeschreven bij deze groep patiënten.

Het totaal aantal patiënten vanaf 4 jaar dat een AAI voorgeschreven kreeg steeg van 46.705 in 2020 naar 62.502 in 2025. In deze aantallen zijn zowel prevalentie patiënten meegenomen (patiënten die in het verleden al eens een AAI voorgeschreven kregen), als ook incidentie patiënten (patiënten die in dat jaar voor het eerst een AAI voorgeschreven krijgen). Er is een gemiddelde stijging van ongeveer 6% per jaar te zien. Wanneer deze stijging wordt doorgetrokken komt dit op 70.227 patiënten in 2027; 74.441 in 2028 en 78.907 in 2029.

Het totaal aantal AAI's dat in de periode 2020-2025 werd voorgeschreven steeg ook: van 94.662 naar 132.274. Het aantal AAI's dat per patiënt per jaar wordt afgehaald lijkt aardig stabiel over de jaren heen en schommelt tussen de 1,96 en 2,14. Het Zorginstituut gaat uit van een stabiel aantal van 2 stuks per jaar.

Het Zorginstituut heeft tot slot nog uitgezocht welk deel van de AAI-voorschriften nieuwe patiënten betreft en welk deel bestaande patiënten. De totaal aantallen die hierboven genoemd zijn (bv. 62.502 in 2025) zijn daarbij opgesplitst in de incidentie en de prevalentie patiënten. Dit is gedaan voor de periode 2016-2025. Dit onderzoek is relevant omdat artsen aangeven dat er mogelijk vooral nieuwe (incidentie) patiënten gebruik zullen gaan maken van de adrenaline neusspray – bestaande (prevalente) AAI-gebruikers zullen mogelijk niet zo snel overstappen. In 2020 waren er 9.249 nieuwe gebruikers en in 2025 waren dit er 11.567. Het Zorginstituut concludeert dat van alle patiënten die jaarlijks een AAI afhalen, er ongeveer 20% nieuwe gebruikers zijn.

Het is op dit moment erg onzeker hoeveel bestaande patiënten zullen overstappen van een AAI naar de adrenaline neusspray, of hoeveel nieuwe patiënten zullen starten met de adrenaline neusspray i.p.v. een AAI. Aan de ene kant lijkt de neusspray gebruiksvriendelijker. Artsen geven aan dat de neusspray vooral voor patiënten met prikangst een uitkomst biedt. Aan de andere kant is er al wel veel meer ervaring opgedaan met de AAI's en zullen bestaande (prevalente) patiënten mogelijk minder snel overstappen. Artsen geven aan dat met name nieuwe patiënten zullen starten met de neusspray.

Het Zorginstituut neemt dit alles in overweging en komt daarbij op de volgende percentages:

Marktpenetratie incidentie patiënten: 10%, 20%, 30%

Marktpenetratie prevalentie patiënten: 3%, 7%, 10%

Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen kinderen en volwassenen. Bij kinderen lijkt enerzijds vaker sprake te zijn van prikangst, waardoor het gebruik van een neusspray ten opzichte van een AAI mogelijk extra aantrekkelijk is. Anderzijds zijn artsen bij kinderen doorgaans terughoudender met het voorschrijven van nieuwe middelen. In dit kader heeft de

relevante beroepsgroep bij het Zorginstituut aangegeven voornemens te zijn een studie uit te voeren naar de vergelijkbaarheid van de neusspray en AAI's. Het Zorginstituut concludeert dat er sprake is van tegengestelde factoren (prikangst versus terughoudender voorschrijven), waardoor onduidelijk is of de marktpenetratie bij kinderen zal afwijken van die bij volwassenen. Daarom gaat het Zorginstituut uit van een gelijke marktpenetratie onder kinderen en volwassenen.

In het derde jaar na marktintroductie komt dit in totaal op 11.047 patiënten.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met adrenaline neusspray

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal patiënten*	70.227	74.441	78.907
Incidente patiënten (marktpenetratie 10/20/30%)	1.405	2.978	4.734
Prevalente patiënten (marktpenetratie 3/7/10%)	1.685	4.169	7.146
Totaal	3.090	7.146	11.047

*Dit zijn de huidige gebruikers van de AAI's, elk jaar bestaat de groep uit ongeveer 80% bestaande (prevalente) patiënten en 20% nieuwe (incidente) patiënten.

2.2 Substitutie

De adrenaline neusspray zal het gebruik van AAI's deels substitueren. In Nederland gaat het om de EpiPen® (150 en 300mcg) en Jext®.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van een verpakking met 2 neussprays EURneffy® 1 of 2 mg bedraagt €224,- overeenkomend met €112,- per spray. De aanbevolen aanvangsdosering is een enkelvoudige nasale dosis van 1 mg (lichaamsgewicht 15 – 30 kg) of 2 mg (lichaamsgewicht ≥ 30 kg) adrenaline.

De AIP van EpiPen® 150 en 300 mcg bedraagt €44,47, de pen van Jext® is exact even duur.

Op basis van de AIP is de adrenaline neusspray ruim twee keer zo duur. Omdat patiënten de AAI's en de neusspray echter met name 'uit voorzorg' bij zich dragen, en vaak niet daadwerkelijk hoeven te gebruiken, speelt ook de houdbaarheid een rol bij het bepalen van de gemiddelde kosten per patiënt per jaar. Een product dat langer houdbaar is, hoeft dan minder vaak vervangen te worden.

Een lange houdbaarheid is vooral interessant wanneer AAI's/neussprays niet frequent daadwerkelijk ingezet hoeven te worden – een patiënt die immers ieder half jaar een toediening nodig heeft zal niet gebaat zijn bij een houdbaarheid die veel langer is dan een half jaar. Het Zorginstituut stelt echter vast dat hierover geen geschikte gegevens beschikbaar zijn: het is onduidelijk welk aandeel van de uitgegeven AAI's daadwerkelijk ingezet wordt, dan wel dient 'uit voorzorg'. Wel is bekend dat het percentage dat daadwerkelijk gebruikt wordt laag is.

Bij het ontbreken van de juiste cijfers kiest het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt ervoor om geen onderscheid te maken in de AAI's die daadwerkelijk toegediend worden bij een anafylactische reactie en de AAI's die uiteindelijk alleen uit voorzorg dienen. Omdat slechts een zeer klein deel van de AAI's daadwerkelijk gebruikt wordt bij een anafylactische reactie, besluit het Zorginstituut om dit deel in de berekening weg te laten. Kortom: voor alle AAI's/neussprays geldt dan dat een langere houdbaarheid financieel gunstig zal zijn. Hoe dit in de berekening van de gemiddelde prijs per jaar wordt meegenomen, wordt hieronder nader toegelicht.

De houdbaarheid van de AAI's en de neusspray verschillen. Bij kinderen gaat het om 19 maanden bij de EpiPen® junior versus 24 maanden bij de 1mg neusspray. Bij volwassenen is de houdbaarheid van de AAI's 24 maanden versus 30 maanden bij de neusspray. Het Zorginstituut gaat hierbij uit van de informatie die in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de geneesmiddelen staat opgenomen. Op basis van deze informatie doet het Zorginstituut de pragmatische aanname dat de adrenaline neusspray ongeveer 6 maanden langer houdbaar is dan de AAI's.

Zoals eerder aangegeven in paragraaf 2.1 worden er gemiddeld per patiënt per jaar 2 AAI's opgehaald bij de apotheek.

In de praktijk blijkt dat een groot deel van de houdbaarheidsperiode al verstreken is bij uitgifte van de AAI's. De registratiehouder presenteert in zijn rapport een analyse naar de houdbaarheidsdatum van AAI's in apotheken in het Verenigd Koninkrijk (VK). Ook noemt hij onderzoek dat gedaan is in verschillende Scandinavische landen^[7]. Gemiddeld genomen blijkt de houdbaarheid bij uitgifte ongeveer 10 maanden te zijn. Omdat het Zorginstituut geen reden heeft om aan te nemen dat de situatie in Nederland heel anders zal zijn, wordt er daarom in de berekening uitgegaan van 10 maanden.

Samenvattend:

- Patiënten krijgen gemiddeld 2 AAI's voorgeschreven per jaar. De gemiddelde kosten per patiënt per jaar voor de AAI's komen daarmee op: $2 \times \text{€}44,47 = \text{€ } 88,94$.
- Deze zijn in de praktijk gemiddeld 10 maanden houdbaar bij uitgifte

De volgende stap is om dit te vergelijken met de adrenaline neusspray. De gemiddeld 2 AAI's worden vertaald naar het aantal neussprays dat de patiënt gemiddeld nodig heeft per jaar. Omdat het Zorginstituut voor de neusspray rekent met een 6 maanden langere houdbaarheid, komt de houdbaarheid daarvoor in de praktijk op (10 maanden AAI + 6 maanden extra) 16 maanden. Vanwege deze langere houdbaarheid is het aantal benodigde neussprays lager. De rekensom hiervoor is: $10 \text{ maanden} / 16 \text{ maanden} = 1,25 \text{ neussprays}$.

Samenvattend:

- In plaats van 2 AAI's per jaar, geldt dat er voor de neussprays gemiddeld 1,25 neusspray nodig is per patiënt per jaar. De gemiddelde kosten per patiënt per jaar voor de adrenaline neusspray zijn: $1,25 \times \text{€ } 112 = \text{€ } 140$.
- Deze zijn in de praktijk gemiddeld 16 maanden houdbaar bij uitgifte.

Het Zorginstituut merkt tot slot op dat er nog een aantal onzekerheden zijn die niet in de berekeningen zijn opgenomen, maar mogelijk wel een rol gaan spelen bij de uiteindelijke kosten:

- De registratiehouder schat in dat de effectieve gebruikstermijn van de adrenaline neusspray niet 16 maanden is, maar 22 maanden. Dit komt door de verwachte kortere periode tussen productie en aflevering aan de patiënt. Het Zorginstituut heeft besloten deze interne analyse van de registratiehouder niet mee te nemen in de berekening.
- De AAI's zijn gevoelig voor warmte en licht en dienen beneden de 25°C bewaard te worden, maar mogen niet in de koelkast of de vriezer. Voor de neussprays gelden geen specifieke bewaarcondities. Mogelijk is de effectieve houdbaarheid van de neusspray daarmee in verhouding nóg langer.
- De neusspray is kleiner en daardoor makkelijker mee te nemen. Dit zal er mogelijk toe leiden dat dit product vaker toegediend kan worden wanneer dit nodig is dan de minder handzame AAI's – met als gevolg een positief effect op de gezondheid van de patiënt. Dit is echter op dit moment nog niet bewezen. Doordat de neusspray echter mogelijk vaker meegenomen gaat worden, is het ook denkbaar dat de neusspray op die manier juist eerder beschadigd of zoekraakt. Dan zou de neusspray vaker vervangen moeten worden.
- Mogelijk is de drempel om de neusspray toe te dienen lager, waardoor de neusspray vaker ingezet gaat worden dan de AAI's. Dit zal echter in de praktijk niet heel vaak

voorkomen – met name doordat het merendeel van de AAI's/neussprays alleen 'uit voorzorg' zal dienen. Voor de gezondheid van de patiënt is het uiteraard gunstig als er vaker wordt ingegrepen bij een anafylactische shock.

- De houdbaarheid van de 1mg neusspray wordt in de toekomst mogelijk verlengd van 24 naar 30 maanden. Dit zal naar verwachting een positief (dalend) effect hebben op de budgetimpact.

Bovenstaande argumenten zijn erg onzeker, en wijzen ook verschillende richtingen uit: ze zorgen enerzijds voor een mogelijk hogere budget impact, maar anderzijds ook juist weer voor een lagere budget impact. Het Zorginstituut kiest ervoor om deze onzekerheden alleen tekstueel te benoemen.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De groep patiënten met prikangst, die vanwege deze reden nu geen AAI krijgt voorgeschreven is klein, en wordt daarom niet apart nog meegenomen in deze BIA.
- Het aantal patiënten dat een AAI afhaalt bij de apotheek stijgt met 6% per jaar.
- Het aantal AAI's per patiënt per jaar ligt stabiel op gemiddeld 2 stuks per jaar.
- Er wordt uitgegaan van de verschillende marktpenetratie percentages zoals genoemd in paragraaf 1.1. Daarbij is de marktpenetratie voor de incidentie patiënten hoger dan die voor de prevalentie patiënten.
- 20% van alle AAI-gebruikers zijn nieuwe patiënten die in de jaren daarvoor geen AAI hebben afgehaald bij de apotheek.
- De vertraging tussen datum van productie en datum van uitgifte is voor de AAI en de neusspray vergelijkbaar.
- De houdbaarheid van een AAI is na uitgifte bij de apotheek gemiddeld nog 10 maanden.
- De adrenaline neusspray is 6 maanden langer houdbaar dan de AAI's en dus 16 maanden na uitgifte bij de apotheek.
- Adrenaline neusspray zal alleen de AAI's substitueren, niet de ampullen die veelal in een andere setting worden toegediend (bv. door ambulancepersoneel).

3 Budgetimpact

In tabel 2 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer adrenaline neusspray aan het bestaande arsenaal wordt toegevoegd voor de spoedeisende behandeling van anafylaxie.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van adrenaline neusspray bedraagt € 0,4 miljoen in jaar 1, € 1,0 miljoen in jaar 2 en €1,5 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €0,2 miljoen in jaar 1, € 0,4 miljoen in jaar 2 en €0,6 miljoen in jaar 3.

Tabel 2: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten	3.090	7.146	11.047
Totale kosten per jaar adrenaline neusspray (macrokostenbeslag)	€432.600	€1.000.485	€1.546.584
Totale kosten per jaar AAI's	€274.825	€ 635.594	€982.523
Budgetimpact	€157.775	€364.891	€564.061

Zoals eerder aangegeven schat de registratiehouder in dat de effectieve gebruikstermijn van de adrenaline neusspray niet 16 maanden is, maar 22 maanden. Dit komt door de verwachte kortere periode tussen productie en aflevering aan de patiënt. Als de registratiehouder de langere effectieve houdbaarheid waarmaakt zou de budgetimpact uitkomen op ongeveer €140.000.

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 11.047 patiënten met anafylaxie gebruik gaan maken van de adrenaline neusspray (EURneffy®) in jaar 3 na introductie. De kosten per patiënt per jaar bedragen €140. Er vindt substitutie plaats van de adrenaline autoinjectoren, waarvan de kosten per patiënt per jaar €88,94 bedragen.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van adrenaline neusspray €1,5 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €0,6 miljoen.

In deze BIA worden veel aannames gedaan om tot een schatting te komen. Het gaat daarbij om aannames rond het aantal patiënten dat de neusspray zal gaan gebruiken, maar ook aannames rond de kosten per patiënt per jaar. Het is lastig inschatten welk deel van de patiënten straks de neusspray boven de AAI zal verkiezen en hoe snel de verschillende beroepsgroepen het zullen inzetten. Daarnaast is het onduidelijk welk deel van de autoinjectoren daadwerkelijk gebruikt wordt, en hoe lang deze nog houdbaar zijn na uitgifte bij de apotheek. Het Zorginstituut doet hiervoor diverse aannames, maar deze maken de schattingen in deze analyse wel onzeker.

5 Referenties

1. EMA. SmPC EURneffy 2026.
2. FMS. Anafylaxie bij kinderen 2021.
3. anafylaxie.com. Wat is anafylaxie? Via <https://www.anafylaxie.com/wat-is-anafylaxie>.
4. NHG. Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties 2025.
5. NIV. Het Acute Boekje. **2026** 2023.
6. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy 2013; 68: 1353-61. via 10.1111/all.12272.
7. Nørregaard J, Mertz C, Danø A, et al. Real-World Shelf Life of Adrenaline Auto-Injectors at Pharmacies in Denmark, Finland, Sweden, and Norway %M doi:10.3390/jmahp14020026 %U <https://www.mdpi.com/2001-6689/14/2/26>. Journal of Market Access & Health Policy %@ 2001-6689 2026; 14: 26.