



## (21917) DALINGO, Gebro Pharma AG

### Neuaufnahme von DALINGO (Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen) in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

DALINGO wurde von Swissmedic per 7. Oktober 2025 mit folgender Indikation zugelassen:

*„DALINGO Retardtabletten werden angewendet für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

##### Wirkmechanismus

Pregabalin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analogon [(S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexansäure]. Es bindet an eine auxiliäre Untereinheit ( $\alpha 2\text{-}\delta$ -Protein) spannungsabhängiger Calciumkanäle und hemmt so die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat, Noradrenalin und des Neuropeptids Substanz P. Dadurch wird die Erregbarkeit der Neuronen im zentralen Nervensystem gesenkt und die Schmerzempfindung verringert.

##### Krankheitsbild

Als neuropathische Schmerzen<sup>1</sup> bezeichnet man Schmerzen, die durch eine Läsion oder eine Dysfunktion des Nervensystems verursacht werden. Charakteristisch sind anfallsartige, einschliessende starke Schmerzen, die häufig als brennend, stechend oder auch dumpf beschrieben werden.

Neuropathische Schmerzen können wie folgt eingeteilt werden:

- Periphere neuropathische Schmerzen
  - schmerzhafte Polyneuropathien: Diabetische Neuropathie, Chemotherapie
  - schmerzhafte Radikulopathien
  - postherpetische Neuralgien
  - posttraumatische/postläsionelle Schmerzen
  - Postamputationsschmerzen (Stumpf- und Phantomschmerzen)
  - Trigeminusneuralgie
- Zentrale neuropathische Schmerzen
  - MS (Multiple Sklerose-assoziierte Schmerzen)
  - neuropathische Schmerzen nach Schlaganfall ("post stroke"-Schmerzen)

<sup>1</sup> [Neuropathischer Schmerz - DocCheck Flexikon](#), letzter Zugriff am 28. Mai 2025

- Schmerzen nach Verletzung des Rückenmarks (Post-SCI-Schmerzen)

### Standard of Care

Empfehlungen und Therapieziele<sup>2</sup> :

Die pharmakologische Therapie beinhaltet als erste Wahl Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin/Pregabalin) sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva und den selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetin (letzterer allerdings nur zugelassen zur Behandlung der diabetischen Neuropathie). Opioide sind wirksam, wobei die Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotenzial beachtet werden sollten. Hochpotente Opioide sowie das niederpotente Opioid Tramadol können als Medikamente der dritten Wahl empfohlen werden. Carbamazepin und Oxcarbazepin können im Einzelfall erwogen werden. Für die Trigeminusneuralgie ist Carbamazepin das Mittel der ersten Wahl. Aufgrund des Zulassungsstatus werden einige Substanzen off-label verwendet. Die Behandlung muss individuell angepasst werden, oft ist eine Kombination verschiedener Wirkstoffe sinnvoll, um Synergieeffekte zu nutzen und Nebenwirkungen zu minimieren.

Als realistische Therapieziele sind i.d.R. anzustreben:

- Schmerzreduktion um  $\geq 30\%$
- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit
- Verbesserung der Funktionalität

### Zugelassene Arzneimittel in der Schweiz:

In der Schweiz sind folgende Arzneimittel zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen zugelassen:

- Antikonvulsiva:
  - **Pregabalin** (LYRICA und Generika); Kapseln, Lösung zum Einnehmen  
Die Wirksamkeit von LYRICA<sup>3</sup> wurde in Studien bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und Rückenmarksverletzungen (als Modell für zentralen neuropathischen Schmerz) gezeigt.  
Die Dosis liegt zwischen 300-600 mg/Tag, verteilt auf 2-3 Einzeldosen.
  - **Gabapentin** (NEURONTIN und Generika); Kapseln, Filmtabletten, Lactabletten  
NEURONTIN<sup>4</sup> ist zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei diabetischer Neuropathie oder postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen zugelassen.  
Die Dosis liegt zwischen 900-3600 mg/Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen.
  - **Carbamazepin** (TEGRETOL); Tabletten, Suspension, Retardtabletten  
Nur zur Behandlung von Trigeminusneuralgie zugelassen.  
Die maximal empfohlene Dosis beträgt 1200 mg/Tag, verteilt auf 3-4 Einzeldosen bzw. 2 Einzeldosen bei Retardtabletten.
- Trizyklische Antidepressiva
  - **Amitriptylin** (SAROTEN); Filmtabletten  
Der empfohlene Dosisbereich beträgt 25 mg-75 mg/Tag, verteilt auf 1-2 Einzeldosen.
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)
  - **Duloxetin** (CYMBALTA und Generika); Kapseln  
Nur für diabetische Polyneuropathie zugelassen.  
Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 60 mg einmal täglich.

Die Wirksamkeit von DALINGO<sup>5</sup> wurde in Studien bei diabetischer Neuropathie (Studie 2), postherpetischer Neuralgie (Studie 1) und Rückenmarksverletzungen gezeigt. In anderen Modellen neuropathischer Schmerzen wurden keine Untersuchungen der Wirksamkeit durchgeführt.

### Studienlage

<sup>2</sup> DGN One | Leitlinie Details: gültig bis 30.04.2024 (in Überarbeitung)

<sup>3</sup> Gem. Fachinformation von LYRICA HARTKAPSELN, Stand März 2025

<sup>4</sup> Gem. Fachinformation von NEURONTIN, Stand April 2024

<sup>5</sup> Gem. nicht genehmigter Fachinformation von DALINGO, Retardtabletten, Stand Vorbescheid

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin Retardtabletten wurde in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, dreiarmigen Doppel-Dummy-Parallelstudie mit Mehrfachdosierung untersucht.

<b>Abkürzungen/Begriffe</b>	
CR	Controlled Release
DPN	Diabetische Neuropathie
ER	Extended Release
FAS	Full analysis set
LS	Least Squares Mean of Change = adjustierter Mittelwert
LTR	Zeit bis zum Verlust der therapeutischen Wirkung (time to loss of therapeutic response)
NRS	numerische Rating-Skala
PGIC	Patient Global Impression of Change; patientenberichtete Bewertungsskala mit 7 Stufen (1: sehr viel verbessert; 7: sehr viel verschlechtert)
PHN	postherpetische Neuralgien
PP	Per Protocol Population
SF-36 Score	Short Form 36 Health Survey; Fragebogen zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität, welcher sich aus 8 Einzelscores zusammensetzt mit einer Skala von jeweils 0-100.
SBAS	Single-blind analysis set

### Studie 1

**Huffman CL, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Controlled-Release Pregabalin for the Treatment of Patients With Postherpetic - A Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal, Placebo-Controlled Trial. Clin J Pain 2017;33:569–578.**

#### Design

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie (NCT01270828). Die Gesamtdauer der Studie betrug 21 Wochen und umfasste 4 Phasen:

- eine 1-wöchige Screening-Phase
- eine 6-wöchige Einfachblind-Phase
- eine 13-wöchige randomisierte Doppelblind-Phase
- eine 1-wöchige Ausschleichphase

#### Relevante Einschlusskriterien

- Alter  $\geq$  18 Jahre.
- Diagnose einer postherpetischen Neuralgie (PHN) mit Schmerzen, die länger als 3 Monate nach einer Herpes-Zoster-Infektion bestehen.
- Durchschnittlicher täglicher Schmerzwert von mindestens 4 auf der Schmerz-Numerischen Bewertungsskala (NRS) (0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) bei Screening und Einschluss.
- Mindestens 4 tägliche Schmerztagebucheinträge innerhalb der 7 Tage vor dem Einschluss.
- Stabile Anwendung von Analgetika, Entzündungshemmer, Antidepressiva, Benzodiazepine und partiellen  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Agonisten war erlaubt.

#### Relevante Ausschlusskriterien

- Patienten mit starken Schmerzen, die die Selbstbewertung der PHN-Schmerzen beeinträchtigen könnten.
- Patienten, die neurolytische oder neurochirurgische Therapie für PHN erhalten haben.
- Hauterkrankungen, die das Empfinden verändern könnten.
- Kreatinin-Clearance (CLcr) von weniger als 30 ml/min.
- Klinisch instabile kardiovaskuläre, hämatologische, autoimmune, endokrine, renale, hepatische, retinale oder gastrointestinale Erkrankungen.
- Alkohol- oder Substanzabhängigkeit oder -missbrauch innerhalb eines Jahres vor der Studie.
- Patienten, die Pregabalin-Behandlungen abgebrochen haben aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Pregabalin oder anderen  $\alpha 2$ - $\delta$ - Liganden.

## Intervention

- Einfachblind-Phase (SBAS):  
Patienten erhielten während der Einfachblind-Phase Pregabalin CR einmal täglich (82.5 bis 660 mg/Tag; Dosisoptimierung während 4 Wochen, fixe Dosis während 2 Wochen). Patienten mit einer Schmerzreduktion von  $\geq 50\%$  wurden für die nächste Phase ausgewählt. Die durchschnittliche tägliche Pregabalin-Dosis CR betrug 201.6 mg/Tag bei Patienten mit niedrigem CLcr und 372.4 mg/Tag bei Patienten mit normalem CLcr.
- Doppelblind-Phase (FAS):  
Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich entweder Pregabalin CR in fixer Dosis oder Placebo. Die durchschnittliche tägliche Dosis von Pregabalin CR betrug 423.0 mg/Tag (262.8 mg/Tag bei Patienten mit niedrigem und 457.8 mg/Tag bei Patienten mit normalem CLcr).

## Patientenpopulation

- Insgesamt wurden 1'117 Patienten in die Studie eingeschlossen.
- 801 Patienten wurden für die Einfachblind-Phase (SBAS) randomisiert. 660 Patienten (82.4%) schlossen die SBAS ab.
- 413 der 660 Patienten erreichten eine Schmerzreduktion von  $\geq 50\%$  und wurden für die Doppelblind-Phase (FAS) randomisiert (208: Pregabalin CR, 205: Placebo).
- 342 Patienten schlossen die FAS ab (182: Pregabalin CR, 160: Placebo).

Die Patienten wiesen folgende Merkmale zu Studienbeginn auf:

Characteristics	Single Blind (SBAS)	Double Blind (FAS)	
	Pregabalin CR 82.5-660 mg/d* (N = 801)	Pregabalin CR 82.5-660 mg/d* (N = 208)	Placebo (N = 205)
Age (y)			
Mean (SD)	63.6 (13.7)	61.9 (13.5)	62.2 (13.9)
Range	21-93	22-86	21-85
Sex (n [%])			
Male	345 (43.1)	74 (35.6)	83 (40.5)
Female	456 (56.9)	134 (64.4)	122 (59.5)
Race (n [%])			
White	634 (79.2)	158 (76.0)	158 (77.1)
Black	106 (13.2)	31 (14.9)	36 (17.6)
Asian	32 (4.0)	10 (4.8)	8 (3.9)
Other	29 (3.6)	9 (4.3)	3 (1.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	78.4 (18.2)	77.8 (19.3)	76.8 (17.5)
Range	40.0-179.2	43.4-179.2	40.0-135.6
Duration of PHN diagnosis (y)			
Mean	3.0	2.7	2.9
Median	1.4	1.2	1.4
Range	0.0-40.1	0.0-36.7	0.1-40.1
Daily pain score (baseline)†			
Mean (SD)	6.7 (1.5)	6.8 (1.5)	6.9 (1.4)

\*Low CLcr patients, 82.5 to 330mg/d; normal CLcr patients, 165 to 660mg/d. Mean (SD) CLcr (mL/min) for low (49.2 [6.9]) and normal (94.6 [29.9]) CLcr patients in the single-blind phase, and low (50.2 [6.7], pregabalin CR, and 48 [6.7], placebo) and normal (96.8 [35.1], pregabalin CR, and 94.1 [27.6], placebo) CLcr patients in the double-blind phase.

†Scored by 11-point numeric rating scale (0 = no pain to 10 = worst possible pain). Mean pain scores in the double-blind phase (pregabalin CR and placebo) are baseline values.

CLcr indicates creatinine clearance; CR, controlled release; FAS, full analysis set; PHN, postherpetic neuralgia; SBAS, single-blind analysis set.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika Studie 1

## Primärer Endpunkt

- Zeit bis zum Verlust des therapeutischen Ansprechens (LTR), definiert als Rückgang der mittleren wöchentlichen Schmerzreduktion auf weniger als 30% gegenüber dem Ausgangswert in der Einfachblind-Phase oder Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse oder mangelnder Wirksamkeit.

Pregabalin CR war signifikant wirksamer als Placebo. Insgesamt erreichten 29 (13.9%) Patienten mit Pregabalin CR und 63 (30.7%) Patienten mit Placebo die LTR-Kriterien während der Doppelblindphase ( $P < 0.0001$ ). In den Sensitivitätsanalysen verlängerte Pregabalin CR auch die Zeit bis zur LTR signifikant im Vergleich zu Placebo ( $P < 0.001$  für alle Sensitivitätsanalysen).

### **Sekundäre Endpunkte**

- Wöchentlicher mittlerer Schmerzscore  
Pregabalin CR verbesserte den wöchentlichen mittleren Schmerzscore signifikant im Vergleich zu Placebo, mit einem LS-Mittelwertunterschied (95% CI) von -1.00 (-1.34, -0.65) ( $P < 0.0001$ ).
- Schlafstörungen  
Der wöchentliche mittlere Schlafstörungs-Score verbesserte sich signifikant mit Pregabalin CR im Vergleich zu Placebo, mit einem LS-Mittelwertunterschied (95% CI) von -0.85 (-1.12, -0.58) ( $P < 0.0001$ ).
- Responder-Raten  
Die Anteile der Patienten, die eine Schmerzreduktion von mindestens 30% und 50% erreichten, waren mit Pregabalin CR höher als mit Placebo (95.6% vs. 88.3% und 83.8% vs. 68.6%;  $P < 0.0001$  für beide).
- Patient Global Impression of Change (PGIC)<sup>6</sup>  
Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung war mit Pregabalin CR signifikant höher als mit Placebo (Odds Ratio für ursprünglichen PGIC-Score: 1.85 [95% CI, 1.30, 2.65]; kategorisierter PGIC-Score: 2.32 [95% CI, 1.41, 3.81];  $P < 0.001$ ).
- Compliance  
Der Anteil der Patienten mit  $> 80\%$  Therapietreue (definiert als Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten / Gesamtzahl der erwarteten Einnahme) betrug 98.6% mit Pregabalin CR und 100.0% mit Placebo während der doppelblinden Phase.

### **Studie 2**

**Dhawan S, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Prolonged-Release Pregabalin for the Treatment of Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy – A Randomized, Double-Blind, Active, and Placebo-Controlled Trial. Pain Practice 2025;25e:70061**

### **Design**

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, dreiarmlige Doppel-Dummy-Phase 3-Parallelstudie mit Mehrfachdosierung und einer 13-wöchigen Behandlungsdauer (CRL121953).

### **Relevante Einschlusskriterien**

- Alter  $\geq 18$  Jahre.
- Diagnose einer diabetischen peripheren Neuropathie.
- Diabetes mellitus (T1D, T2D) und schmerzhafte, sensomotorische Polyneuropathie seit  $\geq 6$  Monaten.
- Schmerzscore von  $\geq 4$  auf der Schmerz-NRS-Skala (1-Wochen-Erinnerungszeitraum) beim Screening-Besuch und beim Baseline-Besuch.
- Mindestens 4 ausgefüllte Schmerztagebucheinträge innerhalb der letzten 7 Tage mit einem durchschnittlichen Schmerzscore von  $\geq 4$  beim Baseline-Besuch.
- Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  ml/min (geschätzt aus Serumkreatinin).

### **Intervention**

1:1:1-Randomisierung mit

- Prüfpräparat: Pregabalin ER Tabletten von Alvogen Malta (Out-Licensing)  
Die Initialdosis betrug 165 mg und wurde wöchentlich auf eine Höchstdosis von 660 mg 1x/Tag hochtitriert.

<sup>6</sup> 1=sehr verbessert, 7=sehr verschlechtert

- Referenzpräparat: LYRICA Kapseln  
Die Initialdosis betrug 150 mg aufgeteilt auf 2-3 Gaben pro Tag und wurde wöchentlich auf eine Höchstdosis von 600 mg/Tag hochtitriert.
- Placebo

### **Patientenpopulation**

Insgesamt wurden 453 Patienten eingeschlossen, wovon 409 die Studie abschlossen.  
Die Patienten wiesen folgende Merkmale zu Studienbeginn auf:

	Test (N = 150)	Reference (N = 149)	Placebo (N = 150)
<b>Demographic</b>			
Age (years)	52.8 ± 9.4	53.1 ± 10.7	52.8 ± 11.2
Height (cm)	159.0 ± 8.6	160.5 ± 8.79	160.0 ± 8.7
Weight (kg)	69.5 ± 11.5	70.0 ± 10.9	70.3 ± 12.1
Male sex, n (%)	72 (48.0)	77 (51.7)	83 (55.3)
Asian ethnicity, n (%)	150 (100.0)	149 (100.0)	150 (100.0)
<b>Clinical characteristic</b>			
NRS pain	6.08 ± 0.96	6.26 ± 1.01	6.13 ± 0.93
NRS sleep interference	4.91 ± 1.67	5.09 ± 1.77	5.07 ± 1.81
<b>Hospital anxiety scale</b>			
Normal, n (%)	114 (76.0)	120 (80.5)	114 (76.0)
Borderline abnormal, n (%)	23 (15.3)	16 (10.7)	23 (15.3)
Abnormal, n (%)	13 (8.7)	13 (8.7)	13 (8.7)
<b>Hospital depression scale</b>			
Normal, n (%)	103 (68.7)	113 (75.8)	108 (72.0)
Borderline abnormal, n (%)	30 (20.0)	23 (15.4)	27 (18.0)
Abnormal, n (%)	17 (11.3)	13 (8.7)	15 (10.0)
SF-36	53.1 ± 21.9	53.2 ± 24.3	51.6 ± 22.5

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika Studie 2 (Auswahl)

### **Primärer Endpunkt**

- Veränderung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes zwischen Baseline und Behandlungsende.

Die Mittelwerte ±SD der Veränderung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes zwischen Baseline und Behandlungsende in der PP-Population betragen in den Studien-Gruppen wie folgt:

- Pregabalin Retardtabletten (n=116): -3.445 ± 1.4855
- LYRICA (n=122): -3.604 ± 1.3711
- Placebo (n=121): -3.166 ± 1.7685

Die beobachtete Verringerung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes war zwischen der mit Pregabalin Retardtabletten behandelten Gruppe und der mit LYRICA Kapseln behandelten Gruppe vergleichbar und tiefer in der Placebo-Gruppe.

### **Nicht-Unterlegenheitsanalyse (PP-Population):**

In der Nicht-Unterlegenheitsanalyse betragen die LSM (Leas Square Mean) der Veränderung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes zwischen Baseline und Behandlungsende für Pregabalin-Retardtabletten -3.49 und für LYRICA -3.56. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (LS Mean Differenz: 0.06, 95% CI: -0.28, 0.41, p = 0.7121).

Die Ergebnisse zeigen, dass Pregabalin-Retardtabletten nicht unterlegen sind gegenüber LYRICA Kapseln.

### **Überlegenheitsanalyse (FAS-Population):**

In der Überlegenheitsanalyse betragen die LSM (Leas Square Mean) der Veränderung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes zwischen Baseline und Behandlungsende in den Studien-Gruppen wie folgt:

- Pregabalin Retardtabletten (n=150): -3.43

- LYRICA (n=149): -3.49
- Placebo (n=148): -3.04

Sowohl für das Prüf- als auch für das Referenzpräparat wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt:

- Pregabalin Retardtabletten vs. Placebo:  $p = 0.0158$
- Referenzpräparat vs. Placebo:  $p = 0.0047$

### **Sekundäre Endpunkte**

- Anteil der Patienten mit  $\geq 30\%$  Reduktion des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes  
Der Prozentsatz der Patienten mit einer 30%-igen Verringerung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes betrug 87.07% bei Pregabalin Retardtabletten, 87.70% bei Referenzpräparat und 76.86% bei Placebo. Dieser Unterschied erwies sich sowohl für Pregabalin Retardtabletten als auch für das Referenzpräparat als statistisch signifikant gegenüber Placebo. Es gab keine signifikante Differenz zwischen der Prüfpräparat- und der Referenzgruppe.

- Veränderung des durchschnittlichen wöchentlichen Schlafstörungsscore von Baseline bis zum Ende der Behandlung.

Die Reduktion des Schlafstörungsscore war vergleichbar zwischen allen Studiengruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen.

- Veränderung des Allgemeinzustands, gemessen anhand des Patient Global Impression of Change (PGIC) am Ende der Behandlung

Die Prüfpräparat-Gruppe zeigte eine höhere Anzahl von Patienten in der Kategorie "sehr viel verbessert" im Vergleich zu Placebogruppe, die Verbesserung war jedoch nicht signifikant. Die Referenzgruppe zeigte eine signifikant höhere Anzahl von Patienten in der Kategorie "sehr viel verbessert" im Vergleich zur Placebogruppe.

- Veränderung des Short Form 36 Health Survey (SF-36) Scores von Baseline bis zum Ende der Behandlung.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in keinem Einzelscore des SF-36 Scores zwischen der Test-, Referenz- und Placebogruppe.

- Veränderung des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Scores von Baseline bis zum Ende der Behandlung.

Die Prüfpräparat- und die Placebogruppe zeigten keine signifikanten Verbesserungen im HADS Score (Angst), während die Referenzgruppe eine signifikante Verbesserung zeigte. Alle Gruppen zeigten eine signifikante Verbesserung im HADS Score (Depression).

### **Weitere Aspekte**

- Compliance

Der Anteil an Patienten mit  $> 90\%$  Therapietreue betrug 96.67% in der Prüfpräparat-Gruppe, 97.32% in der Referenzgruppe und 98.67% in der Placebogruppe. Die Gesamt-Compliance-Rate war in allen Studiengruppen vergleichbar.

### **Studie 3**

**Systematic review Mayoral, V. (2025). Pregabalin vs. gabapentin in the treatment of neuropathic pain: a comprehensive systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. Front. Pain Res. 5:1513597**

### **Design**

Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin und Gabapentin in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen vergleicht.

### **Methodik**

Die Studie folgte den PRISMA-Richtlinien und verwendete die PICOS-Suchstrategie.

P	Patienten mit neuropathischen Schmerzen
I	Die Interventionsgruppe umfasste Patienten, die mit Pregabalin behandelt wurden.
C	Die Vergleichsgruppe umfasste Patienten, die mit Gabapentin behandelt wurden.
O	Die primären Endpunkte waren die Wirksamkeit und Sicherheit.
S	Die untersuchten Studien umfassten vergleichende Studien (klinische Studien und Kohortenstudien)

Verwendet wurden PubMed, Embase, Scopus und Cochrane Library Datenbanken zwischen März und April 2024. Das Risiko von Verzerrungen wurde mit dem Cochrane Review Manager Tool bewertet und die statistische Analyse wurde mit der Software Review Manager 5.4.1 durchgeführt.

### **Patientenpopulation**

Insgesamt wurden 14 Studien mit 3346 Patienten (1714 unter Pregabalin, 1632 unter Gabapentin) analysiert.

### **Primärer Endpunkt**

- Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin im Vergleich zu Gabapentin in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen
- Die Auswertung der Schmerzintensität mittels der visuellen Analogskala (VAS) zeigte insgesamt signifikant bessere Ergebnisse zugunsten von Pregabalin im Vergleich zu Gabapentin (SMD  $-0.47$ , 95% CI  $-0.74$  bis  $-0.19$ ; 1848=Teilnehmer, Studien=9; I<sup>2</sup>=87%):
  - Nach 2 Wochen und nach 4-6 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied.
  - Nach 4 Wochen und nach 12 Monaten zeigte Pregabalin einen signifikanten Vorteil gegenüber Gabapentin.
- Die Pregabalin-Gruppe hatte signifikante Verbesserungen in den SF-12/SF-36/EQ-5D-Scores (SMD  $0.39$ , 95% CI  $0.11$ – $0.68$ ; 1019 = Teilnehmer; Studien = 4; I<sup>2</sup> = 80%).
- Es gab keinen signifikanten Unterschied im Prozentsatz der Patienten ohne/mit leichten Schmerzen (OR  $0.71$ , 95 % KI  $0.32$ – $1.59$ ; Teilnehmer = 1024; Studien = 6; I<sup>2</sup> = 86%).
- Patienten in der Pregabalin-Gruppe erlebten mehr Tage ohne oder mit milden Schmerzen (MD  $9.00$ , 95% CI  $8.93$ – $9.07$ ; Teilnehmer = 466; Studien = 2; I<sup>2</sup> = 0%) und weniger Tage mit starken Schmerzen (MD  $-3.00$ , 95% CI  $-4.96$  bis  $-1.04$ ; Teilnehmer = 466; Studien = 2; I<sup>2</sup> = 100%).
- Pregabalin führte zu einem geringeren Opioidverbrauch (OR  $0.50$ , 95% CI  $0.33$ – $0.76$ ; Teilnehmer = 433; Studien = 3; I<sup>2</sup> = 21%).
- Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse. Gabapentin zeigte jedoch im Vergleich zu Pregabalin eine höhere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

#### **Studie 1**

Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Pregabalin CR gehörten Schwindel, Schläfrigkeit, periphere Ödeme, erhöhtes Gewicht und Übelkeit. Die Mehrheit der unerwünschten Nebenwirkungen war milder bis moderater Ausprägung. 8.9% der Patienten in der Einfachblind-Phase brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ab.

In der Einfachblind-Phase berichteten 26 (3.2%) Patienten zu Beginn der Studie und 1% der Patienten während der gesamten Einfachblind-Phase über Suizidgedanken und/oder -verhalten. Während der Doppelblind-Phase wurde weder unter Pregabalin CR noch unter Placebo über Suizidgedanken oder -verhalten berichtet.

	SBAS	Double-Blind FAS*	
	Pregabalin CR (N = 801)	Pregabalin CR (N = 208)	Placebo† (N = 205)
All AEs (n [%])	441 (55.1)	80 (38.5)	63 (30.7)
Serious AE	17 (2.1)	7 (3.4)	3 (1.5)
Severe AE	35 (4.4)	9 (4.3)	3 (1.5)
Discontinuation due to AE	71 (8.9)	3 (1.4)	6 (2.9)
Dose reduced or temporary discontinuation due to AE	60 (7.5)	2 (1.0)	4 (2.0)
AEs occurring in $\geq 3\%$ of patients in any treatment group (n [%])			
Dizziness	137 (17.1)	7 (3.4)	1 (0.5)
Somnolence	91 (11.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
Peripheral edema	39 (4.9)	8 (3.8)	1 (0.5)
Fatigue	31 (3.9)	3 (1.4)	2 (1.0)
Headache	31 (3.9)	4 (1.9)	1 (0.5)
Vertigo	31 (3.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
Blurred vision	30 (3.7)	1 (0.5)	0 (0.0)
Dry mouth	30 (3.7)	1 (0.5)	0 (0.0)
Nausea	24 (3.0)	7 (3.4)	0 (0.0)
Weight increase	20 (2.5)	8 (3.8)	2 (1.0)

\*AEs in the double-blind phase represent new onset or increase in severity of previously reported AEs at the start of study.

†Including the 1-week taper of pregabalin at the beginning of the double-blind phase.

AE indicates adverse event; CR, controlled release; FAS, full analysis set; SBAS, single-blind analysis set.

Tabelle 3: Sicherheitsprofil Studie 1

## Studie 2

Alle Studienbehandlungen wurden gut vertragen. Keiner der Patienten brach die Studie aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen (TEAEs) oder unerwünschten Ereignissen ab. Während der Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen gemeldet. Insgesamt wurden 147 unerwünschte Ereignisse bei 101 Patienten (22.5% der ITT-Population) gemeldet, wobei die Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war. Die am häufigsten gemeldeten TEAEs in allen Behandlungsgruppen waren Somnolenz, Schwindel und Hyperchlorhydrie. Die meisten TEAEs wurden entweder als unwahrscheinlich (41.6%) oder möglicherweise (39.6%) im Zusammenhang mit dem Medikament stehend eingestuft. In Bezug auf den Schweregrad waren die meisten TEAEs leicht und die Mehrheit klang bis zum Ende der Behandlung ab (87.1%). Es wurden während der Studie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet. Die Vitalparameter während der Studie waren zwischen den drei Behandlungsgruppen vergleichbar und lagen innerhalb klinisch akzeptabler Grenzen.

	Test (N=150)	Reference (N=149)	Placebo (N=150)	Overall (N=449)
TEAEs. n (%)	47 (31.3)	54 (36.2)	46 (30.7)	147 (32.7)
Patients with at least one TAE. n (%)	30 (20.0)	38 (25.5)	33 (22.0)	101 (22.5)
SAE or discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0
TEAEs in ≥ 2% of patients. n (%)				
Somnolence	10 (6.7)	12 (8.1)	10 (6.7)	32 (7.1)
Dizziness	4 (2.7)	9 (6.0)	5 (3.3)	18 (4.0)
Headache	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (2.7)	9 (2.0)
Hyperchlorhydria	6 (4.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	9 (2.0)
Dry mouth	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0)	5 (1.1)
Flatulence	3 (2.0)	2 (1.3)	0 (0)	5 (1.1)
Diabetes mellitus	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.3)	7 (1.6)
Gastritis	0 (0)	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (1.3)
Back pain	0 (0)	0 (0)	4 (2.7)	4 (0.9)
Hyperglycemia	0 (0)	3 (2.0)	0 (0)	3 (0.7)

Tabelle 4: Gesamtübersicht der unerwünschten Nebenwirkungen in der Studie 2 (ITT-Population)

### Studie 3

Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse. Gabapentin zeigte jedoch im Vergleich zu Pregabalin eine höhere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen.

Effect size	n studies	n participants	Fixed effect model (OR 95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	P-value
Any adverse event	7	944	OR 1.15, 95% CI 0.67–1.97 <sup>a</sup>	65	0.61
Nausea	7	943	OR 0.36, 95% CI 0.20–0.63	0	0.0004
Vomiting	6	863	OR 0.33, 95% CI 0.13–0.85	0	0.02
Insomnia	2	349	OR 0.63, 95% CI 0.16–2.46	19	0.51
Edema	4	842	OR 2.80, 95% CI 0.84–9.30 <sup>a</sup>	69	0.09
Dizziness	6	815	OR 1.07, 95% CI 0.71–1.61	0	0.76
Somnolence	8	815	OR 1.24, 95% CI 0.83–1.87	38	0.29
Dry mouth	6	653	OR 1.15, 95% CI 0.52–2.54	17	0.73
Diarrhea	4	512	OR 1.26, 95% CI 0.60–2.65	0	0.54
Constipation	4	512	OR 1.56, 95% CI 0.76–3.22	0	0.23
Headache	6	633	OR 1.66, 95% CI 0.92–3.01	0	0.09

<sup>a</sup>Random effect model.

Tabelle 5: unerwünschte Nebenwirkungen Studie 3

### Fachinformation<sup>7</sup>

„Im Rahmen des klinischen Pregabalin-Studienprogramms wurden über 8'900 Patienten mit Pregabalin behandelt, von denen über 5'600 an doppelblinden, placebokontrollierten Studien teilnahmen. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen von Pregabalin waren Schwindel und Schläfrigkeit. Der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen war in der Regel leicht bis mässig. In allen kontrollierten Studien betrug die Absetzrate aufgrund von unerwünschten Wirkungen 12 % bei Patienten, die Pregabalin erhielten, und 5 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zum Abbruch der Behandlung mit Pregabalin führten, waren Schwindel und Schläfrigkeit.“

### Medizinische Leitlinien

In der Schweiz gibt es keine nationale Leitlinie für die Behandlung neuropathischer Schmerzen. Im Factsheet von medix werden Therapie-Empfehlungen bei Polyneuropathie gemacht, welche sich mit den nachfolgenden Empfehlungen decken.

In den nachfolgend aufgeführten Leitlinien gibt es keine Angaben zu retardierten Arzneiformen von Pregabalin.

<sup>7</sup> Gem. Fachinformation von DALINGO, Stand Dezember 2024

## Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)<sup>8</sup>/ S2k-Leitlinie

Vergleiche Abschnitt Standard of Care.

Es wird empfohlen Pregabalin und Gabapentin sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva und den SNRI Duloxetin (letzter nur bei diabetischer Neuropathie) als Arzneimittel der ersten Wahl in der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen anzuwenden.

## EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision<sup>9</sup>

Trizyklische Antidepressiva (25–150 mg/Tag), Gabapentin (1200–3600 mg/Tag) und Pregabalin (150–600 mg/Tag) werden als Erstlinientherapien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen empfohlen (mit Ausnahme der Trigeminusneuralgie) und Lidocainpflaster (bis zu 3 Pflaster/Tag). SNRI (Duloxetin 60–120 mg/Tag, Venlafaxin 150–225 mg/Tag) werden als Erstlinienbehandlung bei schmerzhaften diabetischen Polyneuropathien empfohlen. Pregabalin hat gegenüber Gabapentin pharmakokinetische Vorteile (zweimal tägliche Dosierung, dosisabhängige Wirksamkeit), aber laut Metaanalysen eine ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit. Zu den Zweitlinienbehandlungen gehören Tramadol (200–400 mg/Tag) und Capsaicin-Creme bei PHN. Starke Opioide werden trotz ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit bei neuropathischen Nicht-Krebs-Schmerzen als Zweit-/Drittlinienbehandlung empfohlen, da bei langfristiger Anwendung ein Missbrauchsrisiko besteht. Capsaicin-Pflaster sind vielversprechend bei schmerzhaften HIV-Neuropathien oder bei PHN (Level A). Cannabinoide (Level A bei MS und peripherer NP) werden für refraktäre Fälle vorgeschlagen. Eine Kombinationstherapie (Level A für Gabapentin in Kombination mit Opioiden oder TCA) wird für Patienten empfohlen, die auf allein verabreichte Medikamente nur teilweise ansprechen.

## NICE-Guideline<sup>10</sup>

Amitriptylin, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin werden als Erstlinientherapien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen empfohlen (Ausnahme Trigeminusneuralgie). Wenn eines dieser Arzneimittel nicht wirksam ist oder nicht vertragen wird, wird ein Wechsel auf ein anderes Erstlinienarzneimittel als Option empfohlen. Tramadol sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine akute Notfalltherapie erforderlich ist. Bei Patienten mit lokalisierten neuropathischen Schmerzen, die eine orale Behandlung vermeiden möchten oder nicht vertragen, sollte Capsaicin-Creme in Betracht gezogen werden.

## Update on Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy<sup>11</sup>

Zur Behandlung schmerzhafter DPN sind von der FDA folgende Arzneimittel/Therapien zugelassen: Duloxetin, Pregabalin und Tapentadol mit verzögerter Freisetzung zur oralen Anwendung, Capsaicin 8% zur topischen Anwendung sowie Apparate zur niedrig- und hochfrequenten Rückenmarksstimulation (SCS), welche für die Behandlung von chronischer, therapieresistenter, schmerzhafter DPN indiziert sind.

## Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt mehrere direkt vergleichende Studien zwischen Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und Gabapentin. Die systematische Überprüfung und Meta-Analyse von Mayoral, 2025 hat gezeigt, dass Pregabalin im Vergleich zu Gabapentin in den ersten Wochen und nach 12 Monaten der Behandlung zu einer signifikant stärkeren Schmerzreduktion bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen führt und signifikante Vorteile bezüglich der Lebensqualität aufweist. Im Weiteren zeigte Gabapentin im Vergleich zu Pregabalin eine höhere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin Retardtabletten war gegenüber LYRICA Kapseln in der Zulassungsstudie vergleichbar:

- Wirksamkeit
  - LYRICA Kapseln führten zu einer numerisch leicht stärkeren Schmerzreduktion gegenüber Pregabalin Retardtabletten (Studie 2). Im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsanalyse wurde

<sup>8</sup> [DGN One | Leitlinie Details](#); Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, Version 4.3, gültig bis 30.04.2024 (in Überarbeitung)

<sup>9</sup> Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–1123

<sup>10</sup> Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, Clinical guideline CG173, last updated: 22 September 2020

<sup>11</sup> Mallick-Searle T, Adler J. Update on Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review of Current US Guidelines with a Focus on the Most Recently Approved Management Options]. *J Pain Res.* 2024;17:1005–1028

- gezeigt, dass Pregabalin Retardtabletten nicht unterlegen sind gegenüber LYRICA Kapseln.
  - Unter Pregabalin Retardtabletten verbesserte sich der Allgemeinzustand<sup>12</sup> gegenüber Placebo (höhere Anzahl von Patienten in der Kategorie "sehr viel verbessert"), die Verbesserung war jedoch nicht signifikant. Unter LYRICA Hartkapseln war die Verbesserung des Allgemeinzustandes gegenüber Placebo hingegen signifikant.
  - Pregabalin Retardtabletten zeigten keine signifikante Verbesserung im HADS Score (Angst), während LYRICA Kapseln eine signifikante Verbesserung zeigten. Pregabalin Retardtabletten, LYRICA Kapseln und Placebo zeigten eine signifikante Verbesserung im HADS Score (Depression).
- Sicherheit
    - Die Sicherheitsprofile von Pregabalin Retardtabletten und LYRICA Kapseln sind vergleichbar. In der Zulassungsstudie berichteten 20% der Teilnehmer unter Pregabalin Retardtabletten über mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung gegenüber 25.5% unter LYRICA Kapseln und 22% unter Placebo, wobei keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der berichteten unerwünschten Ereignisse festgestellt wurden. Die unerwünschten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Therapie.
    - In der Fachinformation von DALINGO (Stand Dezember 2024) und der Fachinformation von LYRICA (Stand März 2025) sind die aufgeführten unerwünschten Nebenwirkungen vergleichbar. Innerhalb der sehr häufigen und häufigen unerwünschten Nebenwirkungen gibt es die folgenden Unterschiede (**fett** hervorgehoben):

	DALINGO	LYRICA
sehr häufig (≥1/10)	<b>Schwindel</b> , Schläfrigkeit, <b>Kopfschmerzen</b>	<b>Benommenheit</b> , Schläfrigkeit
häufig (≥1/100, <1/10)	Nasopharyngitis Gesteigerter Appetit, Gewichts- zunahme Euphorie, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, ver- ringerte Libido, Ataxie, Koordinations- störungen, Tremor, Dysarthrie, Amne- sie, Gedächtnisstörungen, Aufmerk- samkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichge- wichtstörungen, Lethargie, Verschwom- menes Sehen, Diplopie, Vertigo, Erbre- chen, <b>Übelkeit</b> , Obstipation, <b>Diarrhoe</b> , Flatulenz, aufgeblähter Bauch, Mund- trockenheit, Muskelkrampf, Arthralgie, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, zervikaler Spasmus, <b>erektile Dysfunk- tion</b> , Peripheres Ödem, Ödem, Gangstörung, Sturz, Trunkenheitsge- fühl, <b>Krankheitsgefühl</b> , Müdigkeit	Nasopharyngitis Gesteigerter Appetit, Gewichtszu- nahme, Euphorie, Verwirrung, Reizbar- keit, <b>Depression</b> , Desorientierung, Schlaflosigkeit, verringerte Libido. Ataxie, Koordinationsstörungen, Tre- mor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnis- störungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichgewichtstörungen, Lethargie Verschwommenes Sehen, Diplopie <b>Schwindel</b> , Vomitus, Obstipation, Fla- tulenz, Meteorismus, Mundtrockenheit Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rücken- schmerzen, Schmerzen in den Extremi- täten, zervikale Spasmen, Periphere Ödeme, Ödeme, Stürze, Gangstörun- gen, Trunkenheitsgefühl, Gefühlsstö- rung, Erschöpfung

- Compliance  
Der Anteil der Patienten mit > 90% Therapietreue betrug 96.67% in der Gruppe unter Pregabalin Retardtabletten, 97.32% in der LYRICA-Gruppe und 98.67% in der Placebogruppe. Die Gesamt-Compliance-Rate war in allen Studiengruppen vergleichbar.
- Pharmakokinetik  
DALINGO Retardtabletten werden einmal täglich nach der Abendmahlzeit zur gleichen Zeit einge-  
nommen. Die Bioverfügbarkeit von DALINGO Retardtabletten ist bei Einnahme auf nüchternen Ma-  
gen reduziert, die AUC ist etwa 30–50% niedriger als nach einer Abendmahlzeit. Wenn Pregabalin  
Retardtabletten nach einer Abendmahlzeit mit 800–1000 Kalorien (50% Fett, 20% Protein, 30%  
Kohlenhydrate) eingenommen wird, sind mediane Höchstkonzentrationen im Plasma nach 8 Stun-

<sup>12</sup> gemessen anhand des Patient Global Impression of Change (PGIC) am Ende der Behandlung

den erreicht. Die Resorption von DALINGO Retardtabletten ist linear und dosisproportional. Zur Erreichung einer vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung ist eine Erhöhung der Tagesgesamtdosis um 10% notwendig, was in der Wirkstoffmenge pro Retardtablette bereits berücksichtigt wurde.

Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wird hingegen in 2-3 Einzeldosen mit oder ohne Nahrung eingenommen, die orale Bioverfügbarkeit beträgt geschätzt  $\geq 90\%$  und ist dosisunabhängig. Die einmal tägliche Anwendung von DALINGO Retardtabletten kann allenfalls eine Vereinfachung der Therapie darstellen, wobei die Compliance in der Studie 2 zwischen Pregabalin Retardtabletten, LYRICA Kapseln und Placebo vergleichbar war. Hingegen kann die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Nahrungsaufnahme bei Pregabalin Retardtabletten einen Nachteil im Vergleich zu Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bedeuten. Denn DALINGO Retardtabletten sollen nicht nur direkt nach einer Abendmahlzeit eingenommen werden, die Abendmahlzeit sollte auch vollwertig und sättigend sein, weil sonst die Absorption um bis zu 50% sinkt.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin Retardtabletten wurden in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, dreiarmigen Doppel-Dummy-Parallelstudie mit Mehrfachdosierung untersucht, in der Pregabalin Retardtabletten gegenüber LYRICA Kapseln und Placebo bei 453 erwachsenen Patienten mit diabetischer peripherer Neuropathie verglichen wurden. Die beobachtete Verringerung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes war zwischen der mit Pregabalin Retardtabletten behandelten Gruppe und der mit LYRICA Kapseln behandelten Gruppe vergleichbar. Sowohl für Pregabalin Retardtabletten als auch für LYRICA Kapseln wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt. Das Sicherheitsprofil von Pregabalin Retardtabletten war gegenüber LYRICA Kapseln vergleichbar, es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Anfangsdosis DALINGO beträgt 165 mg einmal täglich direkt nach einer Abendmahlzeit und kann in Abhängigkeit von Ansprechen und Verträglichkeit innerhalb von einer Woche auf 330 mg einmal täglich erhöht werden. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 660 mg einmal täglich.

Es werden Packungen mit den folgenden Dosisstärken angeboten:

- 82.5 mg, 30 Retardtabletten
- 82.5 mg, 3 x 30 Retardtabletten
- 165 mg, 30 Retardtabletten
- 165 mg, 3 x 30 Retardtabletten
- 330 mg, 30 Retardtabletten
- 330 mg, 3 x 30 Retardtabletten

In Abhängigkeit von der Dosis sind 1-3 DALINGO Retardtabletten einmal täglich einzunehmen. Die Packungen decken den Bedarf von 10 bis 90 Tagen ab.

LYRICA Kapseln und dessen Generika werden in zwei oder drei Einzeldosen eingenommen. Es werden Packungen in Dosisstärken zu 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg und 300 mg angeboten, welche je nach Dosisstärke und Tagestherapiedosis den Bedarf von 4 bis zu 84 Tagen abdecken.

Die Therapie neuropathischer Schmerzen ist meist langfristig und kann Monate bis Jahre dauern. Wenn die Ursache nicht behandelbar ist, kann die Therapie auch dauerhaft sein.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **EMA**

Nicht zugelassen.

## FDA

Nicht zugelassen.

## Beurteilung ausländischer Institute

Bemerkung BAG: Aktuell gibt es **keine** Beurteilung für DALINGO

## G-BA

Eine Beurteilung für DALINGO liegt nicht vor, jedoch für PREGABALIN Aristo Retardtabletten, welche auf Basis gleicher Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit wie DALINGO zugelassen wurden (Studie 2). Im Dokument Tragende Gründe zum Beschluss<sup>13</sup> wird Folgendes festgehalten:

*“Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:*

- *Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Retardtabletten“ mit neuen Wirkstärken”*

*“ (...) Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimitteln unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist. (...) mit Bezug auf das Anwendungsgebiet neuropathische Schmerzen, keine Unterschiede zu erkennen, die darauf schließen lassen, dass die retardierte Darreichungsform für die Behandlung einer bestimmten Patientengruppe unverzichtbar wäre.”*

## IQWiG, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV, Kanada

Keine Beurteilungen.

## Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

## Medizinischer Bedarf

Der medizinische Bedarf für DALINGO ist aufgrund der zahlreichen Therapiealternativen und den bereits verfügbaren und vergüteten Pregabalin-Präparaten gedeckt. Der medizinische Nutzen von Pregabalin Retardtabletten wird als vergleichbar zum Nutzen von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung eingeschätzt, da in der Zulassungsstudie (Studie 2) die beobachtete Verringerung des durchschnittlichen wöchentlichen Schmerzwertes und das Sicherheitsprofil zwischen der mit Pregabalin Retardtabletten behandelten Gruppe und der mit LYRICA Kapseln behandelten Gruppe vergleichbar war. Trotz eines möglichen geringfügigen Vorteils bezüglich der Verträglichkeit<sup>14</sup> für Pregabalin Retardtabletten gegenüber LYRICA Kapseln bleibt unklar, ob DALINGO für eine bestimmte Patientengruppe besser geeignet wäre als Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. DALINGO stellt somit aufgrund aktueller Datenlage eine direkte Therapiealternative zu Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung dar.

## Beurteilung der Zweckmäßigkeit

DALINGO ist eine vergleichbar wirksame, sichere und verträgliche Therapieoption zu LYRICA Kapseln. Auf Basis der aktuellen Datenlage lässt sich kein Zusatznutzen von Pregabalin Retardtabletten gegenüber Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung feststellen. Entsprechend beurteilt das BAG DALINGO als ein Nachfolgepräparat von LYRICA.

Der medizinische Bedarf ist nicht ungedeckt. Aufgrund fehlender klinischer Vorteile gegenüber Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung ist davon auszugehen, dass die Wahl zwischen beiden Darreichungsformen deshalb anhand individueller Präferenzen erfolgt.

Die Einnahme von DALINGO erfolgt einmal täglich direkt nach einer Abendmahlzeit. Zur Erreichung verschiedener Tagesgesamtdosen ist es nötig bis zu drei Retardtabletten einzunehmen.

<sup>13</sup> Tragende Gründe vom 17. April 2025

<sup>14</sup> In der Zulassungsstudie berichteten 20% der Teilnehmer unter Pregabalin Retardtabletten über mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung gegenüber 25.5% unter LYRICA Kapseln und 22% unter Placebo.

Die angebotenen Packungen decken somit den Bedarf von 10 bis 90 Tagen ab.

Die Einnahme von LYRICA und dessen Generika erfolgt in zwei oder drei Einzeldosen unabhängig von den Mahlzeiten. Die verfügbaren Packungen decken den Bedarf von bis zu 84 Tagen ab.

Bei einer Umstellung können Tagestherapiedosen von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung à 200 mg und 400 mg nicht mit Pregabalin Retardtabletten abgedeckt werden. Bei den übrigen Dosierungen ist eine Umstellung möglich.

Die angebotenen Packungen von DALINGO werden hinsichtlich der Dosisstärken und den Packungsgrößen als zweckmässig beurteilt.

Die Wirksamkeit von DALINGO ist im Gegensatz zu LYRICA und dessen Generika von der Nahrungsaufnahme abhängig. Die AUC ist bei Einnahme von Pregabalin Retardtabletten auf nüchternen Magen etwa 30–50% niedriger als nach einer Abendmahlzeit<sup>15</sup>. Damit kann bei einer Einnahme auf nüchternen Magen die therapeutische Wirkung von DALINGO allenfalls stark abgeschwächt sein und die strikte Einnahmевorgabe kann die Flexibilität und Praktikabilität im Alltag einschränken.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne Berücksichtigung eines TQV und eines Innovationszuschlags,
- ohne Berücksichtigung eines Auslandpreisvergleichs, da das BAG (21947) DALINGO Gebro Pharma AG als ein Nachfolgepräparat von LYRICA beurteilt,
- aufgrund eines Preisvergleiches mit Pregabalin-Generika mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in Anlehnung an Art. 65cter Abs. 3 KVV, auf Basis der durchschnittlichen Tagestherapiekosten (TTK):

Tagestherapiedosis Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung [mg]	Dosierung Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung	Packung	TTK Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (Ø Generika) [Fr]
75	3 x 25 mg	56 Tabl.	0.50561
150	3 x 50 mg	84 Tabl.	0.74657
	2 x 75 mg	56 Tabl.	0.65714
300	2 x 150 mg	56 Tabl.	0.84993

##### Details zum Preisvergleich:

Das BAG beurteilt die folgenden Dosisstärken von Pregabalin Retardtabletten und Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung als gleichwertig:

- 82.5 mg und 75 mg
- 165 mg und 150 mg
- 330 mg und 300 mg

Tagestherapiedosen von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung à 75 mg, 150 mg und 300 mg müssen auf 2-3 Einnahmen verteilt werden. Tagestherapiedosen von Pregabalin Retardtabletten à 82.5 mg, 165 mg und 330 mg können mit der Einnahme von einer Tablette erfolgen. Die FAP für eine Retardtablette DALINGO errechnen sich aus den durchschnittlichen TTK der jeweiligen Tagestherapiedosis von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung.

- unter Einhaltung der Preisrelationen zwischen Klein- und Grosspackung entsprechend dem Durchschnitt der Preiseinschläge der Vergleichsarzneimittel ergeben sich die folgenden maximal wirtschaftlichen Preise:

Packung	FAP [Fr.]	Preiseinschlag nach Ø Vergleichsarzneimittel
Retardtabletten, 82.5 mg, 30 Stk.	15.17	n.a.
Retardtabletten, 82.5 mg, 3 x 30 Stk.	44.59	- 2.0%
Retardtabletten, 165 mg, 30 Stk.	21.06	n.a.
Retardtabletten, 165 mg, 3 x 30 Stk.	61.90	-2.0%

<sup>15</sup> Gem. Fachinformation von DALINGO Stand Vorbescheid

Retardtabletten, 330 mg, 30 Stk.	25.50	n.a.
Retardtabletten, 330 mg, 3 x 30 Stk.	74.96	-2.0%

- DALINGO wird nur unter Einhaltung einer Limitierung als wirtschaftlich erachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Dosisstärken bzw. Packungsgrössen sowie der abweichenden Dosierungsfrequenz von DALINGO im Vergleich zu den nicht retardierten Pregabalin-Präparaten führt eine tägliche Einnahme von mehr als einer Tablette DALINGO zu Mehrkosten für die OKP gegenüber den übrigen Präparaten. Da keine Daten vorgelegt wurden, welche einen therapeutischen Mehrwert von DALINGO gegenüber den anderen Präparaten belegen, besteht keine Grundlage, solche Mehrkosten zu rechtfertigen. Entsprechend wird DALINGO ausschliesslich bei einer Tagesdosis von einer Tablette vergütet (vgl. Limitierung).

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Retardtabletten, 82.5 mg, 30 Stk.	Fr. 15.17	Fr. 32.90
Retardtabletten, 82.5 mg, 3 x 30 Stk.	Fr. 44.59	Fr. 64.90
Retardtabletten, 165 mg, 30 Stk. 30 Stk.	Fr. 21.06	Fr. 39.30
Retardtabletten, 165 mg, 3 x 30 Stk.	Fr. 61.90	Fr. 83.75
Retardtabletten, 330 mg, 30 Stk.	Fr. 25.50	Fr. 44.15
Retardtabletten, 330 mg, 3 x 30 Stk.	Fr. 74.96	Fr. 97.95

- mit einer Limitierung:  
*„DALINGO Retardtabletten werden angewendet für die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen.  
Aus wirtschaftlichen Gründen wird maximal eine Retardtablette DALINGO pro Tag vergütet.“*

- mit folgender Auflage:

Das Kriterium der Wirtschaftlichkeit von (21917) DALINGO wird bei der Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle 3 Jahre analog zum Vorgehen bei der Erstaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) geprüft. Dabei werden für die Fabrikabgabepreise von (21917) DALINGO in den Dosisstärken à 82.5 mg, 165 mg und 330 mg die durchschnittlichen Tagestherapiekosten der Pregabalin-Generika mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Basis der Tagestherapiedosen à 75 mg (3 x 25 mg), 150 mg (Ø von 3 x 50 mg und 2 x 75 mg) und 300 mg (2 x 150 mg) berücksichtigt. Für den Vergleich werden die FAP der Generika herangezogen, die am 1. Dezember des Überprüfungsjahres beziehungsweise nach Abschluss der Überprüfung gelten.