Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daridorexant (QUVIVIQ®)

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 4 A

Chronische Insomnische Störung (Behandlung 28 Tage)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **22**
Abkürzungsverzeichnis **25**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **30**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 30
4.2 Methodik 55
4.2.1 Fragestellung 55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 60
4.2.3 Informationsbeschaffung 64
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 64
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 65
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 67
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 68
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 69
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 71
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 71
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 72
4.2.5.3 Meta-Analysen 95
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 97
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 99
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 102
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 107
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 109
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 111
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 115
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 142
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 143
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT 144
4.3.1.3.2 Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte – RCT 149

4.3.1.3.2.1 Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI) – RCT ... 149
4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS) – RCT ... 180
4.3.1.3.2.3 Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - *Visuelle Analogskala* (VAS) – RCT ... 188
4.3.1.3.2.4 Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO) – RCT ... 212
4.3.1.3.2.5 Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST) – RCT ... 221
4.3.1.3.2.6 Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO) – RCT ... 236
4.3.1.3.2.7 Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen – RCT ... 245
4.3.1.3.3 Morbidität – Klinische Endpunkte – RCT ... 269
4.3.1.3.3.1 Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS) – RCT ... 269
4.3.1.3.3.2 Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) – RCT ... 276
4.3.1.3.3.3 Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST) – RCT ... 330
4.3.1.3.3.4 Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett]) – RCT ... 337
4.3.1.3.4 Nebenwirkungen ... 345
4.3.1.3.4.1 Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) – RCT ... 345
4.3.1.3.4.2 Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS ... 388
4.3.1.3.4.3 Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten ... 401
4.3.1.3.4.4 Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT ... 410
4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT ... 480
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 550
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 551
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 551
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 551
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 552
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 552
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 552
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 554
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 554
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 554

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 555
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 555
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 556
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 556
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 557
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 557
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 558
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 558
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 558
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 559
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 559
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 559
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 560
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 561
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 561
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 561
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 582
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 583
4.5.1 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 583
4.5.2 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 583
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 583
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 583
4.6 Referenzliste ... 584
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 592
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 595
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 597
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 600
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 607
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 683
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse ... 733

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 33

Tabelle 4-2: Zusatznutzen von Daridorexant auf Basis der Ergebnisse..... 49

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 62

Tabelle 4-4: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 75

Tabelle 4-5: Wirkung von Daridorexant auf klinische und selbstberichtete Schlafparameter nach Altersgruppen (Fietze et al., 2022b) 93

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 107

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 113

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 123

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 124

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 142

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität 147

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 147

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 148

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) 149

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 150

Tabelle 4-21: ISI-Gesamtwert (ISITOT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem... 152
Tabelle 4-22: ISI-Gesamtwert (ISITOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 153
Tabelle 4-23: ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 154
Tabelle 4-24: ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 155
Tabelle 4-25: ISI-Frage 3 (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 156
Tabelle 4-26: ISI-Frage 4 (ISI0104; Zufriedenheit mit aktuellem Schlafverhalten) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 157
Tabelle 4-27: ISI-Frage 5 (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 158
Tabelle 4-28: ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 159
Tabelle 4-29: ISI-Frage 7 (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 160
Tabelle 4-30: ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 161
Tabelle 4-31: ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 162
Tabelle 4-32: ISI-Frage 3 (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 163
Tabelle 4-33: ISI-Frage 4 (ISI0104; Zufriedenheit mit dem aktuellem Schlafverhalten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 164
Tabelle 4-34: ISI-Frage 5 (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 165
Tabelle 4-35: ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 166
Tabelle 4-36: ISI-Frage 7 (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 167
Tabelle 4-37: Meta-Analyse ISI-Gesamtwert (ISITOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 171
Tabelle 4-38: Meta-Analyse ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 172
Tabelle 4-39: Meta-Analyse ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 173
Tabelle 4-40: Meta-Analyse ISI-Frage 3 (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 174
Tabelle 4-41: Meta-Analyse ISI-Frage 4 (ISI0104; Zufriedenheit mit dem aktuellem Schlafverhalten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 175

Tabelle 4-42: Meta-Analyse ISI-Frage 5 (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 176

Tabelle 4-43: Meta-Analyse ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 177

Tabelle 4-44: Meta-Analyse ISI-Frage 7 (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 178

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan) 180

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-47: Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 183

Tabelle 4-48: Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 184

Tabelle 4-49: Meta-Analyse Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 186

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) .. 188

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle 4-52: SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 192

Tabelle 4-53: SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 193

Tabelle 4-54: SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 194

Tabelle 4-55: SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 195

Tabelle 4-56: SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 196

Tabelle 4-57: SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 198

Tabelle 4-58: SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 200

Tabelle 4-59: SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 202

Tabelle 4-60: Meta-Analyse SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 206

Tabelle 4-61: Meta-Analyse SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 207
Tabelle 4-62: Meta-Analyse SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 208
Tabelle 4-63: Meta-Analyse SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 209
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) 212
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-66: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 215
Tabelle 4-67: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 216
Tabelle 4-68: Meta-Analyse Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 219
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) 221
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-71: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 226
Tabelle 4-72: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 227
Tabelle 4-73: Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 229
Tabelle 4-74: Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 230
Tabelle 4-75: Meta-Analyse Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 232
Tabelle 4-76: Meta-Analyse Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 233
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) 236
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-79: Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 239
Tabelle 4-80: Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 240

Tabelle 4-81: Meta-Analyse Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 243
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Tagesaktivität (IDSIQ) 245
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246
Tabelle 4-84: Tagesaktivität (IDQTOT – Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 250
Tabelle 4-85: Tagesaktivität (IDQALERT – Aufmerksamkeit/Kognition) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 251
Tabelle 4-86: Tagesaktivität (IDQMOOD – Stimmung) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 252
Tabelle 4-87: Tagesaktivität (IDQSLEEP – Tagesschläfrigkeit) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 253
Tabelle 4-88: Tagesaktivität (Responder IDSIQ) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 254
Tabelle 4-89: Tagesaktivität (IDSI101 - Klarer Kopf - ausgeschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 255
Tabelle 4-90: Tagesaktivität (IDSI102 - Konzentriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 256
Tabelle 4-91: Tagesaktivität (IDSI103 - Vergesslich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 257
Tabelle 4-92: Tagesaktivität (IDSI104 - Besorgt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 258
Tabelle 4-93: Tagesaktivität (IDSI105 - Frustriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 259
Tabelle 4-94: Tagesaktivität (IDSI106 - Gereizt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 260
Tabelle 4-95: Tagesaktivität (IDSI107 - Gestresst) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 261
Tabelle 4-96: Tagesaktivität (IDSI108 - Energisch) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 262
Tabelle 4-97: Tagesaktivität (IDSI109 - Anstrengung bei der Durchführung täglicher Aktivitäten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 263
Tabelle 4-98: Tagesaktivität (IDSI110 - Erfrischt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 264
Tabelle 4-99: Tagesaktivität (IDSI111 - Geistig müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 265
Tabelle 4-100: Tagesaktivität (IDSI112 - Körperlich müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 266
Tabelle 4-101: Tagesaktivität (IDSI113 - Schläfrig) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 267

Tabelle 4-102: Tagesaktivität (IDSI114 – Wach/Aufmerksam) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 268
Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts Einschlaflatenz (LPS) 269
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270
Tabelle 4-105: Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 272
Tabelle 4-106: Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 273
Tabelle 4-107: Meta-Analyse Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 275
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) 277
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 278
Tabelle 4-110: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 283
Tabelle 4-111: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 284
Tabelle 4-112: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 285
Tabelle 4-113: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 286
Tabelle 4-114: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 287
Tabelle 4-115: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 288
Tabelle 4-116: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 289
Tabelle 4-117: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 290
Tabelle 4-118: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 291
Tabelle 4-119: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 292
Tabelle 4-120: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 293
Tabelle 4-121: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 294
Tabelle 4-122: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 295

Tabelle 4-123: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 296
Tabelle 4-124: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 297
Tabelle 4-125: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 298
Tabelle 4-126: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 299
Tabelle 4-127: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 300
Tabelle 4-128: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 301
Tabelle 4-129: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 302
Tabelle 4-130: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 303
Tabelle 4-131: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 304
Tabelle 4-132: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 305
Tabelle 4-133: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 306
Tabelle 4-134: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 307
Tabelle 4-135: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 308
Tabelle 4-136: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 315
Tabelle 4-137: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 316
Tabelle 4-138: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 317
Tabelle 4-139: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 318
Tabelle 4-140: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 319
Tabelle 4-141: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 320
Tabelle 4-142: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 321

Tabelle 4-143: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 322
Tabelle 4-144: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 323
Tabelle 4-145: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 324
Tabelle 4-146: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 325
Tabelle 4-147: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 326
Tabelle 4-148: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 327
Tabelle 4-149: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) 330
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331
Tabelle 4-151: Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem . 333
Tabelle 4-152: Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 334
Tabelle 4-153: Meta-Analyse Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 336
Tabelle 4-154: Operationalisierung des Endpunkts Schlafeffizienz 337
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlafeffizienz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338
Tabelle 4-156: Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 340
Tabelle 4-157: Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 341
Tabelle 4-158: Meta-Analyse Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 343
Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunkts Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) 345
Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 346
Tabelle 4-161: BWSQ-Gesamtwert (BWSQTOT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 348
Tabelle 4-162: BWSQ-Gesamtwert (BWSQTOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 349
Tabelle 4-163: BWSQ-Frage 1 (BWSQ101 – Unwirklichkeitsgefühl) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 350
Tabelle 4-164: BWSQ-Frage 2 (BWSQ102 – Äußerst geräuschempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 351

Tabelle 4-165: BWSQ-Frage 3 (BWSQ103 – Äußerst lichtempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 352
Tabelle 4-166: BWSQ-Frage 4 (BWSQ104 – Äußerst geruchsempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 353
Tabelle 4-167: BWSQ-Frage 5 (BWSQ105 – Äußerst berührungsempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 354
Tabelle 4-168: BWSQ-Frage 6 (BWSQ106 – Eigenartiger Geschmack im Mund) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 355
Tabelle 4-169: BWSQ-Frage 7 (BWSQ107 – Muskelschmerzen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 356
Tabelle 4-170: BWSQ-Frage 8 (BWSQ108 – Muskelzucken) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 357
Tabelle 4-171: BWSQ-Frage 10 (BWSQ110 – Gefühl von Nadelstichen in Extremitäten) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 358
Tabelle 4-172: BWSQ-Frage 11 (BWSQ111 – Schwindelgefühl) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 359
Tabelle 4-173: BWSQ-Frage 12 (BWSQ112 – Ohnmachtsgefühl) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 360
Tabelle 4-174: BWSQ-Frage 13 (BWSQ113 – Sich krank fühlend) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 361
Tabelle 4-175: BWSQ-Frage 14 (BWSQ114 – Sich depressiv fühlend) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 362
Tabelle 4-176: BWSQ-Frage 15 (BWSQ115 – Augenentzündung) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 363
Tabelle 4-177: BWSQ-Frage 16 (BWSQ116 – Gefühl von sich bewegenden Dingen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 364
Tabelle 4-178: BWSQ-Frage 17 (BWSQ117 – Halluzinationen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 365
Tabelle 4-179: BWSQ-Frage 18 (BWSQ118 – Verlust der Bewegungskontrolle) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 366
Tabelle 4-180: BWSQ-Frage 19 (BWSQ119 – Gedächtnisverlust) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 367
Tabelle 4-181: BWSQ-Frage 20 (BWSQ120 – Verlust des Appetits) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 368
Tabelle 4-182: BWSQ-Frage 1 (BWSQ101 – Unwirklichkeitsgefühl) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 369
Tabelle 4-183: BWSQ-Frage 2 (BWSQ102 – Äußerst geräuschempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 370
Tabelle 4-184: BWSQ-Frage 3 (BWSQ103 – Äußerst lichtempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 371

Tabelle 4-185: BWSQ-Frage 4 (BWSQ104 – Äußerst geruchsempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 372
Tabelle 4-186: BWSQ-Frage 5 (BWSQ105 – Äußerst berührungsempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 373
Tabelle 4-187: BWSQ-Frage 6 (BWSQ106 – Eigenartiger Geschmack im Mund) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 374
Tabelle 4-188: BWSQ-Frage 7 (BWSQ107 – Muskelschmerzen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 375
Tabelle 4-189: BWSQ-Frage 8 (BWSQ108 – Muskelzucken) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 376
Tabelle 4-190: BWSQ-Frage 10 (BWSQ110 – Gefühl von Nadelstichen in Extremitäten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 377
Tabelle 4-191: BWSQ-Frage 11 (BWSQ111 – Schwindelgefühl) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 378
Tabelle 4-192: BWSQ-Frage 12 (BWSQ112 – Ohnmachtsgefühl) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 379
Tabelle 4-193: BWSQ-Frage 13 (BWSQ113 – Sich krank fühlend) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 380
Tabelle 4-194: BWSQ-Frage 14 (BWSQ114 – Sich depressiv fühlend) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 381
Tabelle 4-195: BWSQ-Frage 15 (BWSQ115 – Augenentzündung) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 382
Tabelle 4-196: BWSQ-Frage 16 (BWSQ116 – Gefühl von sich bewegenden Dingen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 383
Tabelle 4-197: BWSQ-Frage 17 (BWSQ117 – Halluzinationen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 384
Tabelle 4-198: BWSQ-Frage 18 (BWSQ118 – Verlust der Bewegungskontrolle) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 385
Tabelle 4-199: BWSQ-Frage 19 (BWSQ119 – Gedächtnisverlust) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 386
Tabelle 4-200: BWSQ-Frage 20 (BWSQ120 – Verlust des Appetits) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 387
Tabelle 4-201: Operationalisierung des Endpunkts Residualeffekt am nächsten Morgen 389
Tabelle 4-202: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390
Tabelle 4-203: Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 392
Tabelle 4-204: Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 393
Tabelle 4-205: SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 394

Tabelle 4-206: SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 395

Tabelle 4-207: Meta-Analyse Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 398

Tabelle 4-208: Meta-Analyse SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 399

Tabelle 4-209: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten ... 401

Tabelle 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 402

Tabelle 4-211: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 405

Tabelle 4-212: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 406

Tabelle 4-213: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) ... 407

Tabelle 4-214: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 409

Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT ... 410

Tabelle 4-216: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 412

Tabelle 4-217: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 414

Tabelle 4-218: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 419

Tabelle 4-219: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) ... 432

Tabelle 4-220: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 440

Tabelle 4-221: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 441

Tabelle 4-222: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) ... 442

Tabelle 4-223: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem ... 442

Tabelle 4-224: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 443

Tabelle 4-225: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 444

Tabelle 4-226: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 445

Tabelle 4-227: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 446

Tabelle 4-228: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 448

Tabelle 4-229: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 450

Tabelle 4-230: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 451

Tabelle 4-231: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 452

Tabelle 4-232: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 453

Tabelle 4-233: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 453

Tabelle 4-234: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 453

Tabelle 4-235: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 454

Tabelle 4-236: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 455

Tabelle 4-237: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 456

Tabelle 4-238: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 457

Tabelle 4-239: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 458

Tabelle 4-240: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 459

Tabelle 4-241: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 459

Tabelle 4-242: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 460

Tabelle 4-243: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 460

Tabelle 4-244: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 461

Tabelle 4-245: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 462

Tabelle 4-246: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 464

Tabelle 4-247: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 466

Tabelle 4-248: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 467

Tabelle 4-249: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303) 469

Tabelle 4-250: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 471

Tabelle 4-251: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 473

Tabelle 4-252: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 474

Tabelle 4-253: Meta-Analyse Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 475

Tabelle 4-254: Meta-Analyse Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 475

Tabelle 4-255: Meta-Analyse Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 476

Tabelle 4-256: Meta-Analyse Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 476

Tabelle 4-257: Meta-Analyse Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 477

Tabelle 4-258: Meta-Analyse Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 477

Tabelle 4-259: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 478

Tabelle 4-260: Meta-Analyse A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 479

Tabelle 4-261 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 481

Tabelle 4-262: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 484

Tabelle 4-263: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 486

Tabelle 4-264: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem .. 487

Tabelle 4-265: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 488

Tabelle 4-266: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung..... 490

Tabelle 4-267: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tagesaktivität, bewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen (Responder) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 490

Tabelle 4-268: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Studie 301) 491

Tabelle 4-269: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeit-Daten) 492

Tabelle 4-270: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 494

Tabelle 4-271: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 495

Tabelle 4-272: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 496

Tabelle 4-273: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 497

Tabelle 4-274: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 498

Tabelle 4-275: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 499

Tabelle 4-276: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 500

Tabelle 4-277: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 501

Tabelle 4-278: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 502

Tabelle 4-279: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 503

Tabelle 4-280: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 504

Tabelle 4-281: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 505

Tabelle 4-282: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 506

Tabelle 4-283: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 507

Tabelle 4-284: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 508

Tabelle 4-285: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 509

Tabelle 4-286: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 510

Tabelle 4-287: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 511

Tabelle 4-288: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQTOT – Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 512

Tabelle 4-289: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQALERT – Aufmerksamkeit/Kognition) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 513

Tabelle 4-290: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQMOOD – Stimmung) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 514

Tabelle 4-291: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQSLEEP – Schläfrigkeit) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 515

Tabelle 4-292: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (Responder IDSIQ) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 516

Tabelle 4-293: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI101 - Klarer Kopf - ausgeschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 518

Tabelle 4-294: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI102 - Konzentriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 519

Tabelle 4-295: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI103 - Vergesslich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 520

Tabelle 4-296: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI104 - Besorgt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 521

Tabelle 4-297: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI105 - Frustriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 522

Tabelle 4-298: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI107 - Gestresst) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 523

Tabelle 4-299: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI108 - Energisch) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 524

Tabelle 4-300: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI109 - Anstrengung bei der Durchführung täglicher Aktivitäten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 525

Tabelle 4-301: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI110 - Erfrischt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 526

Tabelle 4-302: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI111 - Geistig müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 527

Tabelle 4-303: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI112 - Körperlich müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 528

Tabelle 4-304: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI113 - Schläfrig) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 529

Tabelle 4-305: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI114 – Wach/Aufmerksam) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 530
Tabelle 4-306: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 531
Tabelle 4-307: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 532
Tabelle 4-308: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 533
Tabelle 4-309: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 534
Tabelle 4-310: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 535
Tabelle 4-311: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 536
Tabelle 4-312: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 537
Tabelle 4-313: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 538
Tabelle 4-314: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 539
Tabelle 4-315: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 540
Tabelle 4-316: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 541
Tabelle 4-317: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 542
Tabelle 4-318: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 543
Tabelle 4-319: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 544
Tabelle 4-320: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 4 (BWSQ104) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 545
Tabelle 4-321: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 6 (BWSQ106) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 546
Tabelle 4-322: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 12 (BWSQ112) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 547
Tabelle 4-323: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 20 (BWSQ120) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 548
Tabelle 4-324: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 549

Tabelle 4-325: Ergebnis der Subgruppenanalyse für milde UE – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem 550
Tabelle 4-326: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 551
Tabelle 4-327: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 552
Tabelle 4-328: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 553
Tabelle 4-329: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 553
Tabelle 4-330: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 553
Tabelle 4-331: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 555
Tabelle 4-332: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 556
Tabelle 4-333: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 556
Tabelle 4-334: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 557
Tabelle 4-335: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 559
Tabelle 4-336: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 559
Tabelle 4-337: Zusatznutzen von Daridorexant auf Basis der Ergebnisse 576
Tabelle 4-338: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 582
Tabelle 4-339 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AC-078A201 608
Tabelle 4-340 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A301 635
Tabelle 4-341 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A303 662
Tabelle 4-342 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AC-078A201 684
Tabelle 4-343 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A301 702
Tabelle 4-344 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A303 720

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Symptomskalen und individuelle Zustandsbeschreibungen des IDSIQ (eigene Darstellung nach Hudgens et al. (2021)) ... 81

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108

Abbildung 3: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISITOT; ISI-Gesamtwert) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 168

Abbildung 4: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 168

Abbildung 5: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 169

Abbildung 6: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 169

Abbildung 7: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0104; Zufriedenheit mit dem aktuellem Schlafverhalten) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 169

Abbildung 8: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 170

Abbildung 9: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 170

Abbildung 10: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 170

Abbildung 11: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDSTOT; SDS-Gesamtwert) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 185

Abbildung 12: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 204

Abbildung 13: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 204

Abbildung 14: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung ... 205

Abbildung 15: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 205

Abbildung 16: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 218

Abbildung 17: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 231

Abbildung 18: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 242

Abbildung 19: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 274

Abbildung 20: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 309

Abbildung 21: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 309

Abbildung 22: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 310

Abbildung 23: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 310

Abbildung 24: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 311

Abbildung 25: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 311

Abbildung 26: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 312

Abbildung 27: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 312

Abbildung 28: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 313

Abbildung 29: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 313

Abbildung 30: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 314

Abbildung 31: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 314

Abbildung 32: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 314

Abbildung 33: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 335

Abbildung 34: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schlafeffizienz (SE) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 342

Abbildung 35: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 397

Abbildung 36: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (VAS Morgendliche Schläfrigkeit, VASSLEEP) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 397

Abbildung 37: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung 470

Abbildung 38: Flow-Chart Studie AC-078A201 634

Abbildung 39: Flow-Chart Studie ID-078A301 661

Abbildung 40: Flow-Chart Studie ID-078A303 682

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASM	*American Academy of Sleep Medicine*
AESI	UE von besonderem Interesse (engl. *Adverse event of special interest*)
AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem (alt)
AST	Aspartat-Aminotransferase
B/Z	Benzodiazepine/Z-Substanzen
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*)
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BSC	Bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (engl. *Best-Supportive-Care*)
BWSQ	*Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire*
C-SSRS	Bewertungsskala für Suizidgedanken und - verhalten der Columbia Universität (engl. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*)
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRO	Auftragsforschungsinstitut *(engl. Contract research organization*)
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. *Clinical Study Report*)
CTCAE	Gemeinsame Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
DBP	Diastolischer Blutdruck (engl. *Diastolic Blood Pressure*)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

DSM-5	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*
DSST	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. *Digit Symbol Substitution Test*)
eCRF	elektronische Studienakte (engl. *electronic Case Report Form*)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. *European Medicines Agency*)
EOS	Ende der Studie (engl. *End of Study*)
EOT	Ende der Behandlung (engl. *End of Treatment*)
EU-CTR	EU-Register für klinische Studien (engl. *EU Clinical Trials Register*)
FAS	Vollständiger Analyse-Satz (engl. *Full Analysis Set*)
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	*Hazard Ratio*
ICF	Formular für die Erfassung der Einwilligung zur Studienteilnahme nach Aufklärung durch ärztliche Fachpersonen (engl. *Informed Consent Form*)
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
IDMC	Unabhängiges Datenkontrollkomitee der Studie (engl. *Independent Data Monitoring Committee*)
IDSIQ	Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*)
IMPD	Dossier für das Prüfpräparat (engl. *Investigational Medicinal Product Dossier)*
IRT	*Interactive Response Technology*
ISB	Unabhängiges Sicherheitskomitee der Studie (engl. *Independent Safety Board*)
ISI	*Insomnia Severity Index*
ITT	*Intention to treat*
KI	Konfidenzintervall

KSS	Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden (engl. *Karolinska Sleepiness Scale*)
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie
LPS	Einschlaflatenz (klinisch gemessen; *engl. Latency to Persistent Sleep*)
LS	Kleinste Quadrate (engl. *Least Squares*)
MCP	Mehrfachvergleichsverfahren (engl. *Multiple Comparison Procedure*)
Mg	Milligramm
MID	Der niedrigste für die Erkrankten bedeutsame Unterschied (engl. *Minimal Important Difference*)
MMRM	*Mixed effect Models Repeat Measurements*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NiS	Niederschrift
NREM	*Non-Rapid Eye Movement*
OR	*Odds Ratio*
P	p-Wert
PGA	Gesamtbewertung durch den Patienten (engl. *Patient Global Assessment*)
PIM	Potentiell inadäquate Medikation
PLMAI	Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (engl. *Periodic Limb Movement with Arousal-Index*)
POR	*Peto Odds Ratio*
PSG	Polysomnographie
PT	Bevorzugte Begriffe nach MedDRA (engl. *Preferred Terms*)
QTc	QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz
QTcB	QT-Intervall korrigiert nach der Bazett-Formel
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (engl. *Randomized Controlled Trial*)

RD	Risikodifferenz
REM	*Rapid Eye Movement*
RR	Relatives Risiko
S1	Schlafstadium eins
S3	Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf)
SAP	Statistischer Analyseplan
SBP	Systolischer Blutdruck (engl. *Systolic Blood Pressure*)
SD	Standardabweichung (engl. *Standard Deviation*)
SDQ	Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch wie in den Studien für Daridorexant verwendet (engl. *Sleep Diary Questionnaire*)
SDS	Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*)
SGB	Sozialgesetzbuch
sLSO	Verzögerter Schlafbeginn (selbstberichtet; engl. *subjective Latency to Sleep Onset*)
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (engl. *System Organ Class*)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
sTST	Empfundene Gesamtschlafdauer (selbstberichtet; engl. *subjective Total Sleep Time*)
sUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
sWASO	Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (selbstberichtet; engl. *subjective Wake After Sleep Onset*)
SWS	Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf), Tiefschlaf
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TST	Gesamtschlafdauer (klinisch gemessen; engl. *Total Sleep Time*)
UE	Unerwünschtes Ereignis

ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (engl. *Upper Limit of Normal*)
VAS	Visuelle Analogskala des SDQ
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WASO	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (klinisch gemessen; engl. *Wake After Sleep Onset*)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. *World Health Organization*)
Z-Substanzen	Nicht-Benzodiazepin-GABA-Rezeptor-Agonisten (Zolpidem, Zopiclon, Eszopiclon)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird eine gendergerechte Sprache verwendet, soweit dies mit der vorhandenen Evidenz vereinbar ist. Bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern wird eine neutrale Form verwendet, insofern dies möglich ist. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter (w/m/d). Eine ggf. dennoch vorhandene verkürzte Sprachform oder mit Sternchen (*) hat lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Daridorexant 50 mg im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung).

Bei Daridorexant handelt es sich um den ersten und einzigen Vertreter einer neuen Substanzklasse in Europa, den dualen Orexin-Antagonisten (DORA). Mit ihrem selektiven und zielgerichteten Wirkansatz und – falls erforderlich – der Möglichkeit einer Langzeittherapie unterscheiden sich DORA in der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Die empfohlene reguläre Dosis für Erwachsene beträgt gemäß Fachinformation eine 50-mg-Tablette einmal pro Nacht und ist abends in den 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen. Somit beträgt die Regeldosierung 50 mg Daridorexant. In Ausnahmefällen je

nach klinischer Einschätzung wird nur bei Personen in besonderen Lebenslagen, d. h. im Falle von Daridorexant bei Erwachsenen mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren, aufgrund der langsameren Verstoffwechselung von Daridorexant, eine 25-mg-Tablette pro Nacht empfohlen.

Hinsichtlich der zVT führt die Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Idorsia genannt) trotz inhaltlicher Bedenken einen Vergleich gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durch und wählt aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen für eine Kurzzeittherapie von 4 Wochen (28 Tage) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) die Einzelsubstanz Zolpidem als zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung A1).

Aktuelle Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (Heidbreder et al., 2022) zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung im Laufe Ihrer Erkrankung keine rezeptpflichtige medikamentöse Therapie erhalten und diese seitens der sie behandelnden ärztlichen Fachpersonen auch nicht angeboten bekommen. Für diese im deutschen Versorgungskontext regelhafte Situation wählt Idorsia eine optimierte, nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit als zVT, operationalisiert als Placebo (Kurzbezeichnung: Optimierte Versorgung) (Fragestellung A2).

Die Bewertung erfolgt für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (engl. *Randomized Controlled Trial*, RCT) anhand der Studien AC-078A201 (im Folgenden Studie 201 genannt), ID-078A301 (im Folgenden Studie 301 genannt) und ID-078A303 (im Folgenden Studie 303 genannt) gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1).

Die für die Fragestellung A1 herangezogene Studie 201 umfasst Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von 18 bis 64 Jahren. Für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von ≥ 65 Jahren wird neben der Darstellung der Evidenz der Studie 301 ein Evidenztransfer durchgeführt, in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency (EMA), 2018) und an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b). Die Zulassung des Anwendungsgebietes von Daridorexant bei allen Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung basiert auf Studie 301. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Altersgruppen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

wurde im vorliegenden Dossier für den Evidenztransfer ausführlich geprüft und deren Erfüllung kann bestätigt werden (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Bewertung für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Absatz (Abs.) 3 der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022a).

Vor dem Hintergrund des geplanten Anwendungsgebiets und der zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches kurzen erstattungsfähigen Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen wird aus Sicht des G-BA gemäß NiS vom 01.12.2021 keine Notwendigkeit gesehen, innerhalb der Patientenpopulation eine weitere Differenzierung in verschiedene Patientengruppen vorzunehmen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PUBMED (National Library of Medicine (NLM)), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal der WHO durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Clinical Data Suchportal der EMA sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mittels der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnten die Studie 201 sowie die Studie 301 für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) identifiziert werden.

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie 201 (Fragestellungen A1 und A2) sowie der Studie 301 (Fragestellung A2) zur Verfügung. Bei Studie 201 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte internationale, multizentrische Dosis-Wirkungs-Studie der Phase II (Evidenzstufe 1b). Studie 301 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte internationale, multizentrische Phase-III-Studie (Evidenzstufe 1b). Ergänzend werden Daten zur Langzeitsicherheit von Daridorexant 50 mg aus der Studie 303 herangezogen. Studie 303 ist eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte internationale, multizentrische Nachbeobachtungsstudie zu Studie 301 sowie zu der nicht bewertungsrelevanten RCT Studie ID-078A302, beide der Phase III (Evidenzstufe 1b). Studie ID-078A302 wird im vorliegenden Dossier aufgrund der nicht regulären, da nur in definierten Ausnahmefällen nach klinischer Einschätzung anzuwendender, Dosierung von 25 mg Daridorexant nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In Studie 301 ist die für die Nutzenbewertung relevante Standarddosierung von 50 mg Daridorexant geprüft worden.

Für die Studie 201 wird der finale Datenschnitt vom 14.06.2018 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Studie 301 wird der finale Datenschnitt vom 15.10.2020 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weitere Informationen finden sich unter Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Studie 201 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Ergebnisse für die Endpunktkategorie Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen dokumentiert werden. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten aus Studie 201 vor.

Die Studie 301 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Ergebnisse für die Endpunktkategorie Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen dokumentiert werden. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten aus Studie 301 vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden lediglich die Studienergebnisse für die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant berichtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein-, bzw. Ausschlusskriterien. Der Studientyp wird auf RCT eingegrenzt, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berichten. Die gesuchte Prüfintervention lautet Daridorexant Monotherapie. Daridorexant wird gemäß den Angaben der Fachinformation regulär in einer Dosierung von 50 mg täglich angewandt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Parameter	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population [a]	E1	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung)[a]	A1 A2 A3	Kinder und Jugendliche Gesunde Andere Indikation
Intervention	E2	Daridorexant (QUVIVIQ®) 50-mg-Tablette, 1-mal täglich	A4	Therapeutikum / Dosierung / Verabreichungsschema nicht regulär

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Kontroll-gruppe	E3	Zolpidem Zopiclon Eszopiclon Flunitrazepam Flurazepam Nitrazepam Temazepam Triazolam Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)	A5	Behandlung mit anderen Therapeutika und Interventionen
Endpunkte	E4	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen	A6	Keine Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	A7	Niedrigere Evidenzstufe
Studiendauer	-	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Vollpublikation oder ausführlicher Ergebnisbericht[b]	A8	Poster- bzw. Konferenzvortrag Letter/Notes/Editorial kein Volltext verfügbar keine Original-Publikation (Review)
Sprache	E7	Englisch, Deutsch	A9	Andere Sprachen

[a] Tierexperimentelle Studien und Studien an Gesunden gelten mit dieser Definition der Studienpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.
[b] Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienbericht/-protokoll und statistischer Analyseplan (SAP). Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten RCT werden mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für RCT werden Auswertungen durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem

Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST) wird eine Responder-Analyse zum niedrigsten für die Erkrankten bedeutsamen Unterschied (engl. *Minimal Important Difference*, MID) 55‘ oder mehr durchgeführt, um die klinische Relevanz der gefundenen Verbesserungen zu belegen. Für den Endpunkt Tagesaktivität (selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen) wird eine Responder-Analyse für die MID des Gesamtscores bzw. der jeweiligen Symptomskala durchgeführt, um die klinische Relevanz der gefundenen Verbesserungen zu belegen. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts bzw. Anzahl der Ereignisse und wird unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022) Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Für die Fragestellung A2 wird eine Meta-Analyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Nachfolgend werden die Ergebnisse inklusive Schlussfolgerung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden im Folgenden zusammengefasst. Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten signifikanten Ergebnisse für beide Fragestellungen A1 und A2.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg wird anhand eines direkten Vergleichs gegenüber der zVT (Fragestellung A1: Zolpidem 10 mg; Fragestellung A2: Optimierte Versorgung) basierend auf zwei RCT, Studie 201 und Studie 301, abgeleitet.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen RCT, Studie 201 und Studie 301, besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse dieser Studien lässt sich somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg auf den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt (siehe Tabelle 4-2):

Die im Fließtext für die Endpunkte zur Wirksamkeit angegebenen Mittelwerte (MW) beruhen auf den beobachteten Rohwerten (*Raw Means*), die MW-Differenzen kommen aus einem Mixed Model (MMRM). Dadurch können auf den ersten Blick Inkonsistenzen entstehen, die sich aber durch die unterschiedlichen Modelle erklären lassen. Dies betrifft insbesondere Fragestellung A1.

Fragestellung A1 (Daridorexant 50 mg vs. Zolpidem 10 mg, Ergebnisse aus Studie 201)

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST) zeigt sich unter Daridorexant ab Woche 2 eine im Mittel über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 55 Minuten (Phillips-Beyer et al., 2022a) liegende und im zeitlichen Verlauf weiter ansteigende Verbesserung. Der klinisch relevante Schwellenwert wird unter Zolpidem im Mittel zu keiner Woche erreicht. Diese deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Daridorexant über die Zeit mündet für Woche 4 in einem signifikanten Vorteil hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer im Vergleich zum Ausgangswert von Daridorexant (77,4 Minuten) gegenüber Zolpidem (53,23 Minuten) (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34]; p = 0,0078). Im Daridorexant-Arm wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten damit deutlich übertroffen, im Zolpidem-Arm wird dieser nicht erreicht. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter Zolpidem. Die Responder-Analysen belegen zudem, dass der klinisch relevante Schwellenwert von 55 Minuten pro Nacht unter Daridorexant (50 %) gegenüber Zolpidem (27,6 %) in Woche 1 mit einer um 81 % höheren Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant häufiger und somit früher erreicht wird als unter Zolpidem (RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97]; p = 0,0179). Von Woche 2 bis 4 liegt ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber Zolpidem vor.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) anhand des Endpunkts Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich des Endpunktes Empfundene Gesamtschlafdauer, der auch Eingang in die Fachinformation von Daridorexant gefunden hat und somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

Morbidität – Klinische Endpunkte

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) zeigt sich für Woche 4 in der durchschnittlichen Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-46,97 Minuten) gegenüber Zolpidem (-37,08 Minuten) (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82]; p = 0,0213). Dieser signifikante Vorteil zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls im dritten und vierten Quartil (WASOQ3 -16,08 vs. -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [-9,02; -0,24]; p = 0,0390); WASOQ4 -16,57 vs. -9,67 Minuten (MWD -8,58 Minuten [-14,86; -2,31]; p = 0,0075)) sowie für die sechste und siebte Stunde der Nacht (WASOH6 -9,16 vs. -4,89 Minuten (MWD -4,09 Minuten [-6,81; -1,37]; p = 0,0033); WASOH7 -7,56 vs. -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten [-8,09; -1,52]; p = 0,0042)). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter Zolpidem.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (klinische Endpunkte) anhand des Endpunkts Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (klinische Endpunkte) ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronisch Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) hinsichtlich des Endpunktes Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – gegliedert nach Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) und bevorzugten Begriffen (engl. *preferred terms*, PT) zeigt sich nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Zolpidem-Arm (0,0 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (8,2 %) (Peto Odds Ratio, POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3]; p = 0,0241). Hierbei handelt es sich bis auf eine Ausnahme (Angioödem, n = 1) um nicht schwerwiegende, nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, deren Ausmaß somit nicht in die Saldierung eingeht. Dagegen zeigen sich hinsichtlich der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (einschließlich Entzündungen am Applikationsort, Ermüdung, Gangstörung und Hautrötung am Applikationsort) nach 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile von Daridorexant gegenüber Zolpidem (0,0 % vs. 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63]; p = 0,0116) (Ausmaß beträchtlich), insbesondere hinsichtlich des PT Ermüdung (0,0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411) (Ausmaß gering). Ebenso statistisch signifikant ist der Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den PT Oberbauchschmerzen (0 % gegenüber 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411) (Ausmaß gering) und in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für den im Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung klinisch relevanten PT Schwindelgefühl mit PT Schwindel ergänzt (0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411) (Ausmaß gering). Oberbauchschmerzen sind eine bekannte Nebenwirkung gemäß Fachinformation (AbZ-Pharma GmbH, 2018). Bei Schwindelgefühl/Schwindel sowie

Ermüdung (Fatigue/Tagesschläfrigkeit) handelt es sich um sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung (Nordin et al., 2021).

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Insgesamt handelt es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

Fazit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem)

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie 201 zeigen in der Gesamtschau nach 4 Wochen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage).

Insgesamt erweist sich Daridorexant 50 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Eine Behandlung mit Daridorexant führt zur Verringerung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Signifikante Unterschiede zugunsten von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem können insbesondere hinsichtlich der Morbidität und der Sicherheit und Verträglichkeit festgestellt werden. Hier zeigt sich bereits in der kurzen Behandlungsdauer von 28 Tagen eine deutliche Verbesserung für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung.

So wird nach 4 Wochen unter Daridorexant-Behandlung hinsichtlich der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) der validierte klinisch relevante Schwellenwert von 55 Minuten (Phillips-Beyer et al., 2022a) deutlich übertroffen, welcher unter Zolpidem-Behandlung nicht erreicht wird. Die empfundene Gesamtschlafdauer nimmt über die Zeit kontinuierlich zu und wird nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter Zolpidem. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte wird die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter Zolpidem, insbesondere in der zweiten Nachthälfte. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich nach 4 Wochen ein signifikanter geringerer Schaden hinsichtlich der für dieses Patientenkollektiv bedeutsamen SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (PT Oberbauchschmerzen) sowie SOC Erkrankungen des Nervensystems (PT Schwindelgefühl mit PT Schwindel ergänzt), dessen Ausmaß maximal beträchtlich ist.

Mit Daridorexant ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser chronischen und bisher nicht zufriedenstellend behandelbaren Erkrankung verfügbar.

Insbesondere bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten aufgrund der Gewöhnungseffekte und des Abhängigkeitspotenzials der Benzodiazepine und Z-Substanzen bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT B/Z (im vorliegenden Falle Zolpidem) bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Es bestätigt sich, dass Daridorexant als dualer Orexin-Antagonist (DORA) sich mit seinem zielgerichteten Ansatz der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen, wie anhand Zolpidem 10 mg gezeigt, unterscheidet. Zusätzlich bietet Daridorexant – falls erforderlich – die Möglichkeit einer Langzeittherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fragestellung A1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber Zolpidem.

Fragestellung A2 (Daridorexant 50 mg vs. Optimierte Versorgung, Ergebnisse aus Studien 201 und 301 sowie Langzeit-Sicherheitsergebnisse aus Studie 303)

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI) zeigt sich für Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-4,91) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-3,06) (MWD -1,85 [95 %-KI: -2,67; -1,03]; $p < 0,0001$). Für die einzelnen Zustandsbeschreibungen des ISI zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung ($p < 0,05$). Außerdem wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Schweregrades der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht.

In der Meta-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit -5,46 größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94]; $p < 0,0001$). Weiterhin wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht. Für die 7 einzelnen Zustandsbeschreibungen des ISI zeigt sich, bis auf die Zustandsbeschreibung 103 (Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen), ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung ($p < 0,05$). Insgesamt findet sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS) zeigt sich für Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-3,45) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-2,54) (MWD 0,98 [95 %-KI: -1,92; -0,05]; p = 0,0399). Die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt einen signifikanten Vorteil von Daridorexant (-3,86) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-2,87) (MWD -1,01 [95 %-KI: -1,83; -0,19]; p = 0,0162) nach 4 Wochen. Es wird im Daridorexant-Arm eine signifikant stärkere Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 für die 4 Kategorien des SDQ-VAS nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant (11,33) im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung (7,74) liegt für die Wachheit am Tag bei 3,97 ([95 %-KI: 1,67; 6,27]; p = 0,0007), für die Schlaftiefe (14,75 vs. 9,24) bei 5,85 ([95 %-KI: [3,34; 8,37]; p < 0,0001), für die Tagesaktivität (12,84 vs. 7,67) bei 5,32 ([95 %-KI: [2,94; 7,69]; p < 0,0001) und für die Schlafqualität (15,3 vs. 9,49) bei 6,25 ([95 %-KI: 3,74; 8,76]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Wachheit am Tag, der Schlaftiefe, der Tagesaktivität und der Schlafqualität fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet. Die (fünfte) SDQ-VAS-Kategorie – Morgendliche Schläfrigkeit – wird weiter unten unter dem Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen aufgeführt.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO) zeigt sich für Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-35,45 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-23,61 Minuten) (MWD -10,38 Minuten [95 %-KI: -19,7; -1,05]; p = 0,0294). Die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt einen signifikanten Vorteil von Daridorexant (-23,4 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-17,15 Minuten) (MWD -6,38 Minuten [95 %-KI: -12,26; -0,5]; p = 0,0333) nach 4 Wochen. Die Verringerung der empfundenen Wachphasen ist im Daridorexant-Arm signifikant größer als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) zeigt sich in Studie 201 unter Daridorexant ab Woche 2 eine im Mittel über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 55 Minuten (Phillips-Beyer et al., 2022a) liegende und im zeitlichen Verlauf kontinuierlich weiter ansteigende Verbesserung. Der klinisch relevante Schwellenwert wird unter einer Optimierten Versorgung im Mittel nur in Woche 3 erreicht, fällt dann aber wieder ab. Diese deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Daridorexant über die Zeit gipfelt in Woche 4 in einem signifikanten Vorteil hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer gegenüber dem Ausgangswert von Daridorexant (77,4 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (52,72 Minuten) (MWD 21,1 Minuten [95 %-KI: 5,06; 37,18]; p = 0,0102). Im Daridorexant-Arm wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten damit deutlich übertroffen. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter einer Optimierten Versorgung. Die Ergebnisse nach 4 Wochen in Studie 301 bestätigen dies (45,66 vs. 23,61 Minuten, MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,26; 29,74]; p < 0,0001).

Die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 zeigt nach 4 Wochen einen signifikanten Vorteil von Daridorexant (50,69 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (28,25 Minuten) (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13]; p < 0,0001). Die patientenrelevante Verlängerung der Gesamtschlafdauer ist in allen vier Wochen unter Daridorexant-Behandlung größer als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung, ohne Erreichen des klinisch relevanten Schwellenwerts der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten.

In der Responder-Analyse zeigt sich für Studie 201 über alle 4 Wochen hinweg ein numerischer Vorteil für Daridorexant, der in den Wochen 1, 2 und 4 statistisch signifikant ist. In Woche 4 beträgt der Anteil der Responder für Daridorexant 63,2 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 40,4 % (RR 1,57 [95 %-KI: 1,08, 2,27]; p = 0,0185). Für Studie 301 zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (40,6 %) gegenüber einer Optimierten Versorgung (21,6 %) (RR 1,88 [95 %-KI: 1,46, 2,43]; p < 0,0001), welcher in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird. Der Anteil der Responder liegt im Daridorexant-Arm für Woche 1 mit 28,8 % signifikant höher als unter einer Optimierten Versorgung mit 12,6 % (RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13]; p < 0,0001). In Woche 2 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 35,3 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 18,4 % (RR 1,93 [95 %-KI: 1,49, 2,49]; p < 0,0001). In Woche 3 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 40,1 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 20,6 % (RR 1,94 [95 %-KI: 1,53, 2,47]; p < 0,0001). In Woche 4 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 44,2 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 24,6 % (RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23]; p < 0,0001).

Die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen, ist bis zu 2,28-fach höher als unter einer Optimierten Versorgung. Dieser Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung bleibt bis einschließlich Woche 4 statistisch signifikant. Daher liegt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für den Endpunkt sTST vor, der auch Eingang in die Fachinformation gefunden hat.

Insgesamt findet sich somit auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO) zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-16,14 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-8,1 Minuten; MWD -7,38 Minuten [95 %-KI: -11,9; -2,86]; p = 0,0014), welcher sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt (-17,33 vs. -9,41 Minuten, MWD -7,06 Minuten [95 %-KI: -11,2; -2,92]; p = 0,0008). Die empfundene Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen, zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung sowohl für den IDSIQ-Gesamtwert (-13,86 vs. -6,55; MWD -7,08 [95 % KI: -9,96; -4,2]; p < 0,0001) als auch für die Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition (-5,92 vs. -3,23; MWD -2,66 [95 % KI: -3,89; -1,44]; p < 0,0001), Stimmung (-4,06 vs. -1,22; MWD -2,68 [95 % KI: -3,62; -1,75]; p < 0,0001) und Tagesschläfrigkeit (-3,88 vs. -2,09; MWD -1,73 [95 % KI: -2,59; -0,87]; p = 0,0001).

Diese Überlegenheit von Daridorexant für alle Aspekte der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden des Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung beiträgt. Weiterhin zeigt die Responder-Analyse, dass sowohl beim IDSIQ-Gesamtwert als auch bei den einzelnen Symptomskalen unter Anwendung der validierten klinisch relevanten Schwelle (Phillips-Beyer et al., 2022b) für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, diese unter Daridorexant nach 4 Wochen mit einer bis zu 1,77-fach höheren Chance erreicht werden als unter einer Optimierten Versorgung. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung des IDSIQ-Gesamtwerts von ≥ 17 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 35,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 22,3 % (RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08]; p = 0,0004). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition von ≥ 9 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 31,7 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 17,9 % (RR 1,77 [95 %-KI: 1,32; 2,37]; p = 0,0001). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Stimmung von ≥ 4 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 23,9 % (RR 1,74 [95 %-KI: 1,37; 2,21]; p < 0,0001). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Tagesschläfrigkeit von ≥ 4 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 30,9 % (RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67]; p = 0,0068). Es liegt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ-

Gesamtwerts sowie den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit vor.

Insgesamt ist auf Ebene des Endpunktes Tagesaktivität von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung auszugehen.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte Krankheitsschwere, bewertet anhand des ISI, Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der SDS, Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des SDQ-VAS, Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO), Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST), Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) und Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des IDSIQ, ist als niedrig zu bewerten. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Morbidität – Klinische Endpunkte

Für den Endpunkt Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS) zeigt sich für Studie 301 nach vier Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-29,67 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-20,47 Minuten) (MWD -11,5 Minuten [95 %-KI: -16,01; -6,93]; p < 0,0001). In der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt sich dieser signifikante Vorteil (-30,64 Minuten vs. -21,82 Minuten; MWD -11,15 Minuten [95 %-KI: -15,41; -6,89]; p < 0,0001) nach vier Wochen. Die Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene des Endpunkts Einschlaflatenz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) zeigt sich in Studie 201 für Woche 4 in der durchschnittlichen Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-46,97 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-33,8 Minuten) (MWD -14,0 Minuten [95 %-KI: -25,05; -2,94]; p = 0,0133). In Studie 301 zeigt sich dieser signifikante Vorteil ebenso (-29,92 vs. -10,63 Minuten; MWD -23,2 Minuten [95 %-KI: -28,42; -17,89]; p < 0,0001), wie auch in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-32,65 vs. -14,34 Minuten; MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97]; p < 0,0001), jeweils nach 4 Wochen.

Dieser signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls in allen vier Quartilen der Nacht. Für das erste Quartil

(WASOQ1) zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant (-1,15 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-0,04 Minuten) (MWD -2,06 Minuten [95 %-KI: -3,39; -0,74]; p = 0,0023), ebenso wie in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-1,21 vs. -0,07 Minuten) mit einer MWD von -1,97 Minuten [95 %-KI: -3,14; -0,79]; p = 0,0010). Für das zweite Quartil (WASOQ2) zeigt sich in Studie 301 (-8,66 vs. -3,27 Minuten) eine MWD von -7,13 Minuten ([95 %-KI: -9,39; -4,87]; p < 0,0001), in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-9,43 vs. -4,14 Minuten) eine MWD von -6,63 Minuten ([95 %-KI: -8,6; -4,66]; p < 0,0001). Im dritten Quartil (WASOQ3) zeigt sich in Studie 301 (-9,64 vs. -3,7 Minuten) eine MWD von -7,23 Minuten ([95 %-KI: -9,61; -4,85]; p < 0,0001), in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-10,67 vs. -5,86 Minuten) eine MWD von -6,73 Minuten ([95 %-KI: -8,91; -4,55]; p < 0,0001). Im vierten Quartil (WASOQ4) ist der Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung wieder für beide Studien signifikant. Für Studie 201 zeigt sich eine MWD von -6,51 Minuten ([95 %-KI: -12,62; -0,39]; p = 0,0372), für Studie 301 (-11,31 vs. -3,91 Minuten) eine MWD von -8,56 Minuten ([95 %-KI: -11,53; -5,58]; p < 0,0001) und für die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-12,15 vs. -4,46 Minuten) eine MWD von -8,25 Minuten ([95 %-KI: -10,92; -5,59]; p < 0,0001).

Der signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls für die sechste und siebte Stunde der Nacht. In der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 zeigt sich für die sechste Stunde (WASOH6; -4,79 vs. -2,88 Minuten) eine MWD von -3,39 Minuten ([95 %-KI: -4,73; -2,04]; p < 0,0001) und für die siebte Stunde (WASOH7; -5,8 vs. -0,93 Minuten) eine MWD von -4,39 Minuten ([95 %-KI: -5,79; -3,0]; p < 0,0001).

Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, insbesondere im Verlauf der späteren Schlafphase, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST) zeigt sich für Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Ausgangswert von Daridorexant (80,75 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (60,12 Minuten) (MWD 25,4 Minuten [95 %-KI: 9,56; 41,15]; p = 0,0018), welcher sich in Studie 301 ebenfalls zeigt (57,81 vs. 29,5 Minuten; MWD 34,0 Minuten [95 %-KI: 26,98; 41,0]; p < 0,0001), genauso wie in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (61,48 vs. 34,4 Minuten; MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91]; p < 0,0001), jeweils nach 4 Wochen. Die Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker verlängert als unter Behandlung mit einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett]) zeigt sich für Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (16,82 %) gegenüber einer

Optimierten Versorgung (12,52 %) (MWD 5,31 % [95 %-KI: 2,06; 8,57]; p = 0,0015). Dieser signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in Studie 301 (12,12 vs. 6,14 %) (MWD 7,16 % [95 %-KI: 5,71; 8,61]; p < 0,0001) und in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (12,88 vs. 7,16 %; MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16]; p < 0,0001), jeweils nach 4 Wochen. Der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit wird unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker vergrößert als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (Patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte Einschlaflatenz (LPS), Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO), Gesamtschlafdauer (TST) und Schlafeffizienz ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Klinische Endpunkte) ergibt sich eine deutliche Verbesserung und somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) zeigt sich für das BWSQ-Symptom 10 (Kribbeln und Stechen in Händen, Armen und oder Beinen) in Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-0,06) gegenüber einer Optimierten Versorgung (0,04) (MWD -0,09 [95 %-KI: -0,17; -0,01]; p = 0,0255). Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie der SDQ – VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit zeigt sich, basierend auf DSST, in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant (3,7) gegenüber einer Optimierten Versorgung (5,76) (MWD -2,1 [95 %-KI: -3,82; -0,38]; p = 0,0170), welcher numerisch in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird (5,37 vs. 6,76), ebenfalls nach 4 Wochen, bei fehlender statistischer Signifikanz. Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant (10,05) gegenüber einer Optimierten Versorgung (5,39; MWD 5,03 [95 %-KI: 2,65; 7,41]; p < 0,0001), welcher in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird (11,14 vs. 7,3; MWD 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5]; p = 0,0002). Der Rückgang der kognitiven Funktionsbeeinträchtigung am nächsten Morgen und der morgendlichen Schläfrigkeit fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, was eine deutliche Verbesserung der

Erkrankungssituation darstellt. Es ist von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung auszugehen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, zeigt sich für die Kategorie der SUE in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (0,0 %) gegenüber einer Optimierten Versorgung (1,3 %; POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,96]; p = 0,045). Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit dem PT Übelkeit unter einer Optimierten Versorgung (0,0 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (1,3 %; POR 7,46 [95 %-KI: 1,05; 53,22]; p = 0,045). Weiterhin zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unter Optimierter Versorgung (0,5 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (2,4 %), bei statistischer Signifikanz (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11]; p = 0,0337). Dies trifft ebenso auf UE in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu (0,5 % vs. 2,4 %; POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92]; p = 0,0338). Hierbei handelt es sich um nicht schwerwiegende, nicht-schwere unerwünschte Ereignisse. Diese Nebenwirkungen zeigen sich im Alltag als klinisch gut beherrschbar und sind nicht charakteristisch für eine Chronische Insomnische Störung, was ihren nicht-schwerwiegenden Charakter bestätigt. Das Ausmaß des Schadens ist daher maximal gering.

Dagegen zeigen sich in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Studie 301 nach 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung hinsichtlich des PT Sturz (0 % vs. 1,3 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,96]; p = 0,045). Bei Stürzen handelt es sich um eine sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Behandlung einer Chronischen Insomnischen Störung (Riemann et al., 2017). Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Weiterhin werden die 52-Wochen-Daten zu Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung vorgelegt. Diese unterstützen die Annahme, dass Daridorexant vergleichbar sicher wie Placebo ist. Zusätzlich zeigt sich bei der Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse im Langzeitprofil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Studie 303) für die SOC Psychiatrische Erkrankungen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (0 Ereignisse (0,0 %) vs. 2 Ereignisse (3,5 %); POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279). Die SOC Psychiatrische Erkrankungen ist hoch patientenrelevant, da bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung oftmals psychiatrische Komorbiditäten bestehen. Es ist daher bezüglich der SOC Psychiatrische Erkrankungen von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant auszugehen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf ein besonderes Sicherheitsprofil von Daridorexant hin. Die nicht schwerwiegenden (bzw. nicht-schweren) Nebenwirkungen unter Daridorexant

gegenüber einer Optimierten Versorgung (SOC der Haut und des Unterhautgewebes sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) erscheinen klinisch gut beherrschbar und nicht charakteristisch für das Krankheitsbild einer Chronischen Insomnischen Störung. Diesen Ergebnissen steht der geringere Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der hoch patientenrelevanten Nebenwirkungen Residualeffekte sowie (gemäß Analyse der 52-Wochen-Daten) der SOC Psychiatrische Erkrankungen gegenüber.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis darauf, dass Daridorexant 50 mg vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo ist.

Fazit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung)

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien 201 und 301 zeigen in der Gesamtschau nach 4 Wochen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage).

Insgesamt erweist sich Daridorexant 50 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Eine Behandlung mit Daridorexant ist vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo. Signifikante nachhaltige Unterschiede zugunsten von Daridorexant 50 mg im Sinne einer deutlichen Verbesserung können insbesondere hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden.

So wird nach 4 Wochen unter der Daridorexant-Behandlung der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) von 55 Minuten deutlich übertroffen, welcher unter einer Optimierten Versorgung nicht erreicht wird. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verlängert, bei höheren Ansprechraten als unter einer Optimierten Versorgung, im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) wird nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, insbesondere in der zweiten Nachthälfte. Bei den Nebenwirkungen steht nach 4 Wochen den selteneren Ereignissen in den nicht-schwerwiegenden (bzw. nicht-schweren) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen unter einer Optimierten Versorgung ein deutlich geringerer Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der hoch patientenrelevanten Nebenwirkungen Residualeffekte sowie (gemäß Analyse der 52-Wochen-

Daten) insbesondere auch der geringere Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der SOC Psychiatrische Erkrankungen gegenüber. In der Gesamtschau ist daher von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung auszugehen. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis darauf, dass Daridorexant 50 mg vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo ist.

Mit Daridorexant ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser chronischen und bisher nicht zufriedenstellend behandelbaren Erkrankung verfügbar. Insbesondere bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, für die Benzodiazepine/Z-Substanzen nicht in Frage kommen und für die eine KVT-I nicht verfügbar ist, sind die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher insgesamt um eine nachhaltige und gegenüber der zVT Optimierte Versorgung bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Es bestätigt sich, dass Daridorexant als dualer Orexin-Antagonist (DORA) sich mit seinem zielgerichteten Ansatz der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen unterscheidet. Zusätzlich bietet Daridorexant – falls erforderlich – die Möglichkeit einer Langzeittherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fragestellung A2 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-2: Zusatznutzen von Daridorexant auf Basis der Ergebnisse

Endpunktkategorie Endpunkt	**Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) nach 4 Wochen (falls nicht anders benannt) (Studie 201)**	**Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung[a]) nach 4 Wochen (falls nicht anders benannt) (Meta-Analyse Studien 201 und 301)**	**Bewertung Zusatznutzen vs. Optimierte Versorgung auf Basis der Meta-Analyse (falls nicht anders benannt)**
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte			
Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)	-	-5,46 vs. -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94]; p < 0,0001)	Beträchtlich
Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)	-	-3,86 vs. -2,87 (MWD -1,01 [95 %-KI: -1,83; -0,19]; p = 0,0162)	Gering
Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)	-		Gering
Wachheit am Tag	-	11,33 vs. 7,74 (MWD 3,97 [95 %-KI: 1,67; 6,27]; p = 0,0007)	
Schlaftiefe	-	14,75 vs. 9,24 (MWD 5,85 [95 %-KI: [3,34; 8,37]; p < 0,0001)	
Tagesaktivität	-	12,84 vs. 7,67 (MWD 5,32 [95 %-KI: [2,94; 7,69]; p < 0,0001)	
Schlafqualität	-	15,3 vs. 9,49 (MWD 6,25 [95 %-KI: 3,74; 8,76]; p < 0,0001)	
Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	-	-23,4 vs. -17,15 Minuten (MWD -6,38 Minuten [95 %-KI: -12,26; -0,5]; p = 0,0333)	Gering

Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)	77,4 vs. 53,23 Minuten (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34]; p = 0,0078)	50,69 vs. 28,25 Minuten (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13]; p < 0,0001)	Vs. Zolpidem: Beträchtlich Vs. Optimierte Versorgung: Erheblich
Responder-Analyse (Veränderung ≥ 55 Minuten)	Woche 1: 50,0 % vs. 27,6 % (RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97]; p = 0,0179) *(Woche 2-4 numerischer Vorteil für Daridorexant)*	Woche 1: 28,8 % vs. 12,6 % (RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13]; p < 0,0001) Woche 2: 35,3 % vs. 18,4 % (RR 1,93 [95 %-KI: 1,49, 2,49]; p < 0,0001) Woche 3: 40,1 % vs. 20,6 % (RR 1,94 [95 %-KI: 1,53, 2,47]; p < 0,0001) Woche 4: 44,2 % vs. 24,6 % (RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23]; p < 0,0001)	
Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)	-	-17,33 vs. -9,41 Minuten (MWD -7,06 Minuten [95 %-KI: -11,2; -2,92]; p = 0,0008)	Gering
Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen	-	**Studie 301***	Erheblich
Gesamtwert	-	-13,86 vs. -6,55 (MWD -7,08 [95 %-KI: -9,96; -4,2]; p < 0,0001)	
Aufmerksamkeit/Kognition	-	-5,92 vs. -3,23 (MWD -2,66 [95 %-KI: -3,89; -1,44]; p < 0,0001)	
Stimmung	-	-4,06 vs. -1,22 (MWD -2,68 ([95 % KI: -3,62; -1,75]; p < 0,0001)	
Tagesschläfrigkeit	-	-3,88 vs. -2,09 (MWD -1,73 ([95 % KI: -2,59; -0,87]; p = 0,0001)	

Responder-Analyse**			
Gesamtwert (Veränderung ≥ 17 Punkte)	-	35,6 % vs. 22,3 % (RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08]; p = 0,0004	
Aufmerksamkeit/Kognition (Veränderung ≥ 9 Punkte)	-	31,7 % vs. 17,9 % (RR 1,77 [95 %-KI: 1,32, 2,37]; p = 0,0001)	
Stimmung (Veränderung ≥ 4 Punkte)	-	41,6 % vs. 23,9 % (RR 1,74 [95 %-KI: 1,37, 2,21]; p < 0,0001)	
Tagesschläfrigkeit (Veränderung ≥ 4 Punkte)	-	41,6 % vs. 30,9 % (RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67]; p = 0,0068)	
*Daten liegen nur für Studie 301 vor ** basierend auf (Phillips-Beyer et al., 2022b)			

Morbidität – Klinische Endpunkte			
Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep, LPS)	-	-30,64 vs. -21,82 Minuten (MWD -11,15 Minuten [95 %-KI: -15,41; -6,89]; p < 0,0001)	Gering
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)	-46,97 vs. -37,08 Minuten (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82]; p = 0,0213)	-32,65 vs. -14,34 Minuten (MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97]; p < 0,0001)	Vs. Zolpidem: Beträchtlich Vs. Optimierte Versorgung: Beträchtlich
WASOQ1	-	-1,21 vs. -0,07 Minuten (MWD -1,97 Minuten [95 %-KI: -3,14; -0,79]; p = 0,0010)	
WASOQ2	-	-9,43 vs. -4,14 Minuten (MWD -6,63 Minuten [95 %-KI: -8,6; -4,66]; p < 0,0001)	
WASOQ3	-16,08 vs. -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [-9,02; -0,24]; p = 0,0390)	-10,67 vs. -5,86 Minuten (MWD -6,73 Minuten [95 %-KI: -8,91; -4,55]; p < 0,0001)	
WASOQ4	-16,57 vs. -9,67 Minuten (MWD -8,58 Minuten [-14,86; -2,31]; p = 0,0075)	-12,15 vs. -4,46 Minuten (MWD -8,25 Minuten [95 %-KI: -10,92; -5,59]; p < 0,0001)	
WASOH6	-9,16 vs. -4,89 Minuten (MWD -4,09 Minuten [-6,81; -1,37]; p = 0,0033).	-4,79 vs. -2,88 Minuten (MWD -3,39 Minuten [95 %-KI: -4,73; -2,04]; p < 0,0001)	
WASOH7	-7,56 vs. -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten [-8,09; -1,52]; p = 0,0042)	-5,8 vs. -0,93 Minuten (MWD -4,39 Minuten [95 %-KI: -5,79; -3,0]; p < 0,0001)	
Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)	-	61,48 vs. 34,4 Minuten (MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91]; p < 0,0001)	Beträchtlich
Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])	-	12,88 vs. 7,16 % (MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16]; p < 0,0001)	Beträchtlich

Nebenwirkungen			
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS			
SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit	-	11,14 vs. 7,3 (MWD 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5]; p = 0,0002)	Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT			Vs. Zolpidem: Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0 % vs. 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63]; p = 0,0116)	-	
PT Ermüdung	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
PT Oberbauchschmerzen	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8,2 % vs. 0,0 %, POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3]; p = 0,0241	2,4 % vs. 0,5 % (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11]; p = 0,0337)	Vs. Optimierte Versorgung: Höherer Schaden (Ausmaß maximal gering)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	2,4 % vs. 0,5 % (POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92]; p = 0,0338)	
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse)	-	Langzeitprofil Studie 303: 0,0 % vs. 3,5 % (POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279)	Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)
Gesamtschau			
Ausmaß des Zusatznutzens	**Beträchtlich (Hinweis)**	**Erheblich (Hinweis)**	

DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; POR: Petos Odd Ratio; PT: bevorzugter Begriff (preferred term); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

a: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Daridorexant 50 mg im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

Bei Daridorexant handelt es sich um den ersten und einzigen Vertreter einer neuen Substanzklasse in Europa, den dualen Orexin-Antagonisten (DORA). Mit ihrem selektiven und zielgerichteten Ansatz und – falls erforderlich – der Möglichkeit einer Langzeittherapie unterscheiden sich DORA in der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Deutscher Versorgungskontext

Gemäß Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) Anlage III, Nr. 32 (Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlafinduzierende oder beruhigende Mittel)) ist die Verordnungsfähigkeit von Hypnotika in Deutschland per se auf bis zu 4 Wochen (28

Tage) beschränkt. Der G-BA hat daher bestimmt, dass das einzureichende Dossier zum aktuellen Zeitpunkt eine Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen umfassen kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Im vorliegenden Modul 4A wird der patientenrelevante Nutzen im Anwendungsgebiet von Daridorexant daher bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben, für den Behandlungszeitpunkt nach 28 Tagen abgeleitet.

Die Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Idorsia genannt) definiert für den deutschen Versorgungskontext gemäß AM-RL Anlage III, Nr. 32 (Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlafinduzierende oder beruhigende Mittel)) zwei unterschiedliche Fragestellungen (A1 und A2) im Anwendungsgebiet von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnische Störung (28 Tage)):

- A1: Medikamentöse Kurzzeittherapie (4 Wochen/28 Tage) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, ggf. gefolgt von BSC (Best Supportive Care). Idorsia wählt aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen die Einzelsubstanz Zolpidem 10 mg als zVT.

- A2: Dem deutschen Versorgungskontext entsprechend leitet Idorsia ergänzend auch den Zusatznutzen von Daridorexant im Anwendungsgebiet gegenüber einer optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) (Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) als zVT ab.

Fragestellung A1

- Mit der Fragestellung A1 folgt Idorsia trotz inhaltlicher Bedenken der Maßgabe des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet entsprechend der Niederschrift (NiS) vom 01.12.2021 zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-281 am 28.10.2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Für diese Fragestellung A1 kommen laut G-BA medikamentöse Kurzzeittherapien mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (sogenannte Z-Substanzen), jeweils ggf. gefolgt von BSC, in Betracht. Der G-BA verweist darauf, dass die Wahl der zVT, sofern es sich um eine Arzneimittelanwendung handelt, nur in Betracht kommt, wenn das Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet hat. Mit Zolpidem wurde eine entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, bei zulassungskonformer Dosierung. Die Zweckmäßigkeit von Zolpidem ist zudem deckungsgleich mit der S3-Leitlinie der AWMF (Riemann et al., 2017).

- Als „Best-Supportive-Care" (BSC) wird seitens des G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Weiterhin spezifiziert der G-BA, dass hier die Möglichkeit von BSC innerhalb der ersten 4 Wochen verstanden werde. Dies ist auch deswegen relevant, weil einzelne zVT-Optionen nicht für eine Anwendung über 28 Tage zugelassen sind. Der G-BA geht hierbei davon aus, dass vor einer medikamentösen Therapie nicht-medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft wurden. Gleichzeitig stellt der G-BA im Hinblick auf die Zulassungsstudien klar, dass Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, die bereits eine KVT-I bei Studieneinschluss erhielten, die KVT-I weiterhin fortführen konnten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Idorsia schließt hieraus, dass die Fortführung einer bereits begonnenen KVT-I ebenfalls Teil von BSC sein kann, und sieht hier ergänzend auch allgemeine Maßnahmen der Schlafhygiene – unterstützt durch die ärztliche Fachperson – als zweckmäßig an.

Sind nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann nach §6 Satz 4 des fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer (oder mehrerer) dieser Therapien nachgewiesen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Fragestellung A2

- Weiterhin leitet Idorsia dem deutschen Versorgungskontext entsprechend in Fragestellung A2 auch den Zusatznutzen von Daridorexant im Anwendungsgebiet gegenüber einer optimierten, nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) (Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) als zVT ab.

- Die Fragestellung A2 bezieht sich auf Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, die grundsätzlich keine Arzneimittel verordnet bekommen. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung durch die Behandelnden eine optimierte nicht-medikamentöse Behandlung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erhalten, einschließlich Maßnahmen der Schlafhygiene und/oder der KVT-I. Aktuelle Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (Heidbreder et al., 2022) zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung im Laufe Ihrer Erkrankung keine rezeptpflichtige medikamentöse Therapie erhält und diese seitens der sie behandelnden ärztlichen Fachpersonen auch nicht angeboten bekommt. Die optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) (Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) entspricht somit ebenfalls dem deutschen Versorgungskontext.

Eine optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit schließt die Kenntnisse und Erfahrungen der behandelnden ärztlichen und psychologischen Fachpersonen, eine Beratung hinsichtlich einer umfassenden Schlafhygiene und weiterer schlafförderndder Maßnahmen ein. Sie umfasst auch die KVT-I in jedweder Form, soweit verfügbar.

Vor dem Hintergrund des geplanten Anwendungsgebiets und der zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches kurzen erstattungsfähigen Behandlungsdauer von maximal 4 Wochen wird aus Sicht des G-BA gemäß NiS vom 01.12.2021 keine Notwendigkeit gesehen, innerhalb der Patientenpopulation eine weitere Differenzierung in verschiedene Patientengruppen vorzunehmen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

Patientenpopulation

Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Behandlungsdauer 4 Wochen / 28 Tage) (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnische Störung (28 Tage)).

Intervention

Bei der Chronischen Insomnischen Störung zugrunde liegenden Dysbalance („Aus-dem-Takt-Geraten“) des Schlaf-Wach-Rhythmus ist maßgeblich der Botenstoff Orexin involviert, der die Wachheit reguliert. Daridorexant (QUVIVIQ®) (50 mg, 1-mal täglich) ist ein wirksamer und selektiver dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist. Daridorexant bindet an die Orexin-Rezeptoren 1 und 2 und hemmt dadurch die Wirkung der Orexine. Diese duale Hemmung ermöglicht das Einschlafen durch Reduzierung der Wachheit.

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Feststellung der zVT fand am 28.10.2021 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2021-B-281 dokumentiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Hinsichtlich der zVT folgt Idorsia für die Fragestellung A1 trotz inhaltlicher Bedenken dem G-BA und wählt aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Zolpidem 10 mg als zVT für die Patientenpopulation Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Behandlungsdauer 4 Wochen / 28 Tage) (Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung (28 Tage)).

Dem deutschen Versorgungskontext entsprechend stellt Idorsia ergänzend Fragestellung A2 dar und definiert eine optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit als zVT, operationalisiert als Placebo. Die Rationale für Fragestellung A2 liegt in der aktuell unzureichenden Versorgung von Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Schlafstörung/Insomnie) mit den zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, unter anderem auf Grund von Langzeit-Nebenwirkungen einschließlich Entzugssymptomen sowie Missbrauchs- und Abhängigkeitspotentialen, und der unzureichend verfügbaren KVT-I. Aktuelle Daten aus dem deutschen Versorgungskontext

(Heidbreder et al., 2022) zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung im Laufe Ihrer Erkrankung keine rezeptpflichtige medikamentöse Therapie erhalten und diese seitens der sie behandelnden ärztlichen Fachpersonen auch nicht angeboten bekommen. Idorsia sieht die Fragestellung A2, die optimierte nicht-medikamentöse Therapie nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit, als Alternative zu den medikamentösen Behandlungsoptionen aus Fragestellung A1 und dementsprechend als zVT an, da sie der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender präspezifizierter patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

Ergebnisse zur Mortalität in den Studien 201, 301 und 303 beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert werden.

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

- Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI)
- Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS)
- Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)
- Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO)
- Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjektive Total Sleep Time*, sTST)
- Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO)
- Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen

Morbidität – Klinische Endpunkte

- Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS)

- Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO)
- Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST)
- Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten für die Studien 201, 301 und 303 vor.

Nebenwirkungen

- Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ)
- Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere UE (sUE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse (AESIs)

UEs wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) und/oder bevorzugtem Begriff (engl. *preferred term*, PT) zusammengefasst.

Studientypen

Die Bewertung erfolgt mittels randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die *Population*, welche in die Suche eingeschlossen wird, umfasst Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnische Störung).

Die *Prüfintervention* ist Daridorexant, welches gemäß den Angaben der Fachinformation in einer Standarddosierung von 50 mg täglich als Tablette angewendet wird (reguläre Dosierung). Zusätzlich ist in Ausnahmefällen Daridorexant in der Dosierung von 25 mg für Erwachsene mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren einmal pro Nacht zugelassen. Aufgrund der langsameren Verstoffwechslung entsprechen 25 mg in diesem Fall pharmakokinetisch der Regeldosierung von 50 mg Daridorexant.

Hinsichtlich der zVT folgt die Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Idorsia genannt) der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und wählt aus den verfügbaren gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen für eine Kurzzeittherapie von 4 Wochen (28 Tage) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) die Einzelsubstanz Zolpidem 10 mg als zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung A1).

Aktuelle Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (Heidbreder et al., 2022) zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung im Laufe Ihrer Erkrankung keine rezeptpflichtige medikamentöse Therapie erhalten und diese seitens der sie behandelnden ärztlichen Fachpersonen auch nicht angeboten bekommen. Für diese im bundesdeutschen Versorgungskontext regelhafte Situation wählt Idorsia eine optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit als zVT, operationalisiert als Placebo (Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) (Fragestellung A2).

Die *Studien*- und *Behandlungsdauer* werden nicht eingeschränkt.

Für die Ermittlung der relevanten klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Daridorexant wird gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022a) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2), nach randomisierten klinischen Studien gesucht, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder Nebenwirkungen berichten. Eine

Einschränkung des Studien- und Publikationstyps wird nicht vorgenommen. Studien, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts erfolgen kann, werden berücksichtigt (vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Parameter	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population [a]	E1	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung Chronische Insomnische Störung)[a]	A1 A2 A3	Kinder und Jugendliche Gesunde Andere Indikation
Intervention	E2	Daridorexant (QUVIVIQ®) 50-mg-Tablette, 1-mal täglich	A4	Therapeutikum / Dosierung* / Verabreichungsschema nicht regulär
Kontroll-gruppe	E3	Zolpidem Zopiclon Eszopiclon Flunitrazepam Flurazepam Nitrazepam Temazepam Triazolam Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)	A5	Behandlung mit anderen Therapeutika und Interventionen
Endpunkte	E4	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen	A6	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Endpunkten

Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	A7	Niedrigere Evidenzstufe
Studiendauer	-	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Vollpublikation oder ausführlicher Ergebnisbericht[b]	A8	Poster- bzw. Konferenzvortrag Letter/Notes/Editorial kein Volltext verfügbar keine Original-Publikation (Review)
Sprache	E7	Englisch, Deutsch	A9	Andere Sprachen

[a] Tierexperimentelle Studien und Studien an Gesunden gelten mit dieser Definition der Population als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

[b] Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

* Die Standarddosierung von Daridorexant beträgt 50 mg, daher werden die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg nicht weiter berücksichtigt und somit ausgeschlossen.

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die bibliographische Literaturrecherche wurde zuletzt am 16.09.2022 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PUBMED (National Library of Medicine (NLM)), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Gesucht wurde mit dem Handels- bzw. Wirkstoffnamen sowie dem Forschungskürzel und anderen Kennungen ohne Einschränkung auf die Indikation. Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die Suchen wurden für jede Datenbank getrennt durchgeführt. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Suchzeitraumes vorgenommen. Bei der Sprache wurden englische und deutsche Artikel berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Begutachtenden unabhängig bewertet. Im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Begutachtenden, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer sind zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), http://apps.who.int/trialsearch/), und wurde zuletzt am 16.09.2022 durchgeführt. Gesucht wurde mit dem Handels- bzw. Wirkstoffnamen sowie dem Forschungskürzel und anderen Kennungen ohne Einschränkung auf die Indikation. Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Begutachtenden bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Alle ausgeschlossenen Treffer sind zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) wurde zuletzt am 16.09.2022 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossier Einreichung durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgte zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet. Zudem wurde nach dem Wirkstoffnamen der Intervention und der zVT gesucht.

Die Suche auf den Seiten des G-BA wurde zuletzt am 16.09.2022 durchgeführt und brachte keine relevanten Treffer.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Begutachtende bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten:

1. Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen.

2. Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen.

Diskrepanzen hinsichtlich der Begutachtungsergebnisse werden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst und, wenn nötig, wird eine dritte begutachtende Person in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Begutachtenden anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen hinsichtlich der Begutachtungsergebnisse werden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst und, wenn nötig, wird eine dritte begutachtende Person in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D4 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Begutachtenden auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen hinsichtlich der Begutachtungsergebnisse werden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst und, wenn nötig, wird eine dritte begutachtende Person in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der eingeschlossenen klinischen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z. B. Assessment-Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Begutachtenden unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Teilnehmenden der Studie sowie der Behandelnden
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), 2022).

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten RCTs werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements werden die entsprechenden Studienberichte, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne und Informationen zu den post-hoc durchgeführten Analysen herangezogen. Der Fluss der Teilnehmenden an der jeweiligen RCT wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Bei Studie 201 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte internationale, multizentrische Dosis-Wirkungs-Studie der Phase II. Studie 301 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Studie 303 ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte internationale, multizentrische Nachbeobachtungsstudie zu Studie 301 sowie zu der nicht bewertungsrelevanten RCT Studie ID-078A302, beide der Phase III (Evidenzstufe 1b). Studie ID-078A302 wird im vorliegenden Dossier aufgrund der nicht regulären, da nur in definierten Ausnahmefällen nach klinischer Einschätzung anzuwendender, Dosierung von 25 mg Daridorexant nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien 201, 301 und 303 sind der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Details zum Studiendesign der drei RCTs sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Daridorexant wird anhand folgender relevanter demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben (gekürzte Fassung aus den klinischen Studienberichten).

Die Charakteristika der Teilnehmenden der Studien werden unter anderem mit den folgenden Faktoren angegeben:

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnizität
- Body-Mass-Index (BMI)
- Region

Die vollständigen Charakteristika der Teilnehmenden der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 4-13 dargestellt.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten präspezifizierten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1). Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dokumentiert wurden. In diesen Studien traten in den bewertungsrelevanten Studienarmen (Daridorexant 50 mg, Zolpidem 10 mg und Optimierte Versorgung) keine Todesfälle auf. Während der Studie 301 wurde ein schwerwiegendes UE (SUE) mit tödlichem Ausgang gemeldet: Bei einer teilnehmenden Person

(Daridorexant 25 mg) trat am Tag 49 des doppelt-verblindeten Studienzeitraums ein SUE mit Herzstillstand auf, das am selben Tag zum Tod führte. Das SUE wurde von der ärztlichen Fachperson als nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängend betrachtet. Im Verlauf der Studie 303 wurden zwei Todesfälle gemeldet (10 mg und 25 mg Daridorexant); beide wurden von der ärztlichen Fachperson als nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängend eingestuft. Diese Todesfälle waren auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen, die bei zwei Teilnehmenden im Alter von 73 und 64 Jahren auftraten und mit entsprechenden Komorbiditäten einhergingen. Darüber hinaus starb eine teilnehmende Person (25 mg Daridorexant) etwa 3 Wochen nach dem endgültigen Absetzen der Studienbehandlung und der Studie an einer metastasierenden Krebserkrankung (die als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet wurde).

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers keine Daten für die Studien 201, 301 und 303 vor.

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“.

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien.

Tabelle 4-4: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte	Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI)
	Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS)
	Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)
	Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO)
	Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST)
	Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO)
	Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen
Morbidität – Klinische Endpunkte	Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS)
	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO)
	Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST)
	Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten

Endpunktkategorie	Endpunkt
Nebenwirkungen	Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ)
	Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS
	Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwere UE (sUE) Schwerwiegende UE (SUE) Therapieabbruch wegen UE UE von besonderem Interesse (AESI) UEs kodiert nach SOC und PT gemäß MedDRA
AESI: Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (engl. adverse event of special interest); BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff (engl. preferred Term); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (engl. Sleep Diary Questionnaire); sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)	

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sind vor Studienbeginn der Studien 201, 301 und 303 präspezifiziert worden.

Mortalität

Ergebnisse zur Mortalität für die Studien 201, 301 und 303 beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen dokumentiert werden.

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Schweregrad der Schlaflosgikeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)

Der Insomnia Severity Index (ISI) ist ein patientenberichtetes, standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung der Krankheitsschwere, dessen Validität und Reliabilität im Anwendungsgebiet von Daridorexant bestätigt wurde (Bastien et al., 2001). Der ISI umfasst 7 Zustandsbeschreibungen zur Schlaflosigkeit, die auf einer fünfstufigen Likert-Skala bewertet werden (0 = überhaupt nicht, 4 = sehr schweres Problem). Die Punktzahlen für die einzelnen Zustandsbeschreibungen werden addiert, um eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 28 Punkten zu erhalten. Der Erinnerungszeitraum (engl. *Recall Period*) beträgt einen Monat. Eine höhere Punktzahl spiegelt dabei einen höheren Schweregrad der Schlaflosigkeit wider (Dieck et al., 2018, Morin et al., 2011):

- 0 bis 7 Punkte – keine Schlaflosigkeit
- 8 bis 14 Punkte – unterschwellige Schlaflosigkeit
- 15 bis 21 Punkte – moderate Schlaflosigkeit
- 22 bis 28 Punkte – schwere Schlaflosigkeit

Im Beratungsgespräch zu Daridorexant hat der G-BA bestätigt, dass patientenberichtete Krankheitsaktivität als patientenrelevant angesehen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b).

Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)

Die Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan et al., 2013) misst die funktionelle Beeinträchtigung mittels eines diskreten analogen Skalierungsmaßes (Discan) in drei wichtigen Lebensbereichen:

- Arbeit,
- soziales Leben/Freizeitaktivitäten und
- Familienleben/heimische Pflichten.

Die Gültigkeit (Validität) und Zuverlässigkeit (Reliabilität) der SDS wurde in mehreren Studien untersucht. Sheehan und Sheehan (2008) führten eine Meta-Analyse von Studien zur Validierung der SDS durch. Alle Studien mussten die SDS verwenden und doppelblinde, kontrollierte oder große offene Studien sein. Insgesamt zeigte die SDS gute Ergebnisse bei der Unterscheidung zwischen aktiven und inaktiven Behandlungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die SDS empfindlich auf Behandlungseffekte reagiert (Sheehan und Sheehan, 2008).

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) (Schlaftagebuch) - Visuelle Analogskala (VAS)

Die Forschenden sind sich einig, dass die prospektive Selbstbeobachtung bei Menschen, die unter Schlaflosigkeit leiden, bzw. die Dokumentierung ihres Schlafes Nacht für Nacht mit Hilfe eines Schlaftagebuches, eine nützliche Methode zur Bewertung und zur Verfolgung der Behandlungseffekte ist (Carney et al., 2012). Menschen, die unter Schlaflosigkeit leiden, haben Schwierigkeiten einzuschlafen, liegen nachts lange wach, wachen mehrmals in der Nacht auf, wachen früh am Morgen auf und können nicht mehr einschlafen, fühlen sich nach dem Aufstehen unausgeschlafen, können trotz Müdigkeit tagsüber nur schwer ein Nickerchen machen, fühlen sich tagsüber müde und reizbar und haben Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren (Carney et al., 2012). Durch die Verwendung eines Schlaftagebuchs können relevante Informationen erfasst werden, die das Schlafverhalten und damit einhergehend das Ausmaß der Beschwerden der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung dokumentieren (Carney et al., 2012). Zusätzlich kann der Therapieverlauf kontrolliert werden (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 2009). Im Beratungsgespräch zu Daridorexant hat der G-BA bestätigt, dass Patiententagebücher grundsätzlich zur Dokumentation von subjektiven Ereignissen für das vorliegende Anwendungsgebiet geeignet sein können, wenn Maßnahmen zur Erhöhung der Vollständigkeit bei der Datenerhebung ergriffen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b). Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) bewertet Schlaftagebücher als zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Diagnostik von Schlafstörungen. Die Daten können mit Hilfe von Schlaftagebüchern intraindividuell über längere Zeit ähnlich gut erfasst werden wie mit Hilfe von apparativen Messmethoden (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 2009).

Der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) ist ein neues, inhaltlich validiertes Schlaftagebuch mit 17 Bewertungskategorien. Der SDQ stützt sich auf den konzeptionellen Rahmen und die kognitive Validierung des Consensus Sleep Diary (CSD) (Carney et al., 2012, Natale et al., 2015, Maich et al., 2018). Die Validität des Inhalts des SDQ (engl. *Content Validity*) wurde spezifisch geprüft (Evidera, 2019). Die Validierung bestätigte, dass der SDQ leicht zu verstehen und für die Erfahrungen der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung relevant ist.

Der SDQ umfasst einen Fragebogen am Morgen (mit 10 Einzelfragen zur Einnahme sowie zum Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation; zum Zeitpunkt des Zubettgehens; zum Zeitpunkt des Versuches, einzuschlafen; zur Dauer bis zum Einschlafen; zum Aufwachen während des Schlafes; zur Dauer der Wachphasen; zur Aufwachzeit; zur Gesamtschlafdauer; zum Zeitpunkt des Aufstehens), einen Fragebogen am Abend (mit 2 Einzelfragen zur Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafpausen tagsüber), sowie drei visuelle Analogskalen (VAS) am Morgen (Morgen-VAS zur Schlafqualität, zur Tiefe des Schlafes sowie zum Schläfrigkeitsgefühl) und zwei VAS am Abend (Abend-VAS zum Schläfrigkeitsgefühl untertags und zur Funktionsfähigkeit im Alltag).

Mittels SDQ werden schlafspezifische patientenberichtete Endpunkte wie die empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST), die empfundene Gesamtdauer

der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO), die empfundene Schlafeffizienz und der empfundene verzögerte Einschlafbeginn (engl. *subjective latency to sleep onset*, sLSO) bewertet. Im Rahmen der Validitätsprüfung des SDQ wurde die relative Bedeutung der einzelnen mit dem SDQ erfassten Schlafparameter mittels ausführlicher kognitiver Telefoninterviews weiter herausgearbeitet (Evidera, 2019). Demnach ist die Verbesserung von sTST für Betroffene wichtiger als die Verbesserung von sLSO oder sWASO (Evidera, 2019). In Studie 301 war der sTST sekundärer klinischer Endpunkt. Die sTST-Ergebnisse der Studie 301 haben Einzug in die Fachinformation gefunden (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)

Die empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird mit Hilfe von SDQ-Fragen zur Gesamtdauer des Aufwachens in der vorangegangenen Nacht erfasst. Ein wöchentlicher Durchschnittswert (in Minuten/Tag) wird für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung mit sWASO-Daten von ≥ 2 Tagen in einer bestimmten Woche berechnet.

Der sWASO ist die von den Studienteilnehmenden selbst angegebene Zeit, die sie nach dem Einsetzen des Schlafs wach waren, wie sie als Antwort auf Frage 7 des SDQ ("Wie lange dauerten diese Aufwachphasen insgesamt?") angegeben wird.

Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)

Die empfundene Gesamtschlafdauer entspricht der Zeit, die die Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in der vorangegangenen Nacht im Schlaf verbracht hatten, basierend darauf, wann sie – wie von ihnen im SDQ berichtet – zu Bett gegangen und aufgewacht waren, wie lange sie brauchten, um einzuschlafen, und wie lange sie während der Nacht wach waren. Die sTST ist die von den Studienteilnehmenden selbst angegebene Zeit, die sie nach dem Einsetzen des Schlafs schlafend verbracht haben, wie sie als Antwort auf Frage 9 des SDQ („Wie lange haben Sie letzte Nacht insgesamt geschlafen?“) angegeben wird. Ein wöchentlicher Durchschnittswert (in Minuten/Tag) wurde für Teilnehmende der Studien mit sTST-Daten von ≥ 2 Tagen in einer bestimmten Woche berechnet. Werte, die außerhalb des gewohnten häuslichen Umfeldes während eines Schlaflaboraufenthaltes berichtet wurden, wurden im Sinne einer Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten – wie sie die FDA im Bereich Onkologie vorgeschlagen hat und in mehreren Verfahren seitens der Bänke des G-BA-Unterausschusses Arzneimittel gutgeheißen wurde – nicht gewertet (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), 2021, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Über die qualitative Analyse hinaus konnte auch mittels quantitativer Analysen gezeigt werden, dass der Schwellenwert für eine für die Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung signifikante Veränderung bei einer Zunahme der Schlafdauer um 55 Minuten pro Nacht liegt (Phillips-Beyer et al., 2022a). Die sTST-Ergebnisse der Studie 301 haben seitens der EMA Eingang in die Fachinformation gefunden (European Medicines Agency (EMA), 2022). Dies

ist bei patientenberichteten Endpunkten durchaus nicht selbstverständlich und unterstreicht zusätzlich die Bedeutung dieses Endpunktes.

Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

Der empfundene verzögerte Schlafbeginn wurde mit Hilfe von SDQ-Fragen zur Zeitspanne, die zum Einschlafen benötigt wurde, erfasst. Ein wöchentlicher Durchschnittswert (in Minuten/Tag) wurde für Teilnehmende mit sLSO-Daten von ≥ 2 Tagen in einer bestimmten Woche berechnet. Der sLSO ist definiert als die Zeit, die die Studienteilnehmenden als Antwort auf Frage 5 des SDQ („Wie lange haben Sie gebraucht, um einzuschlafen?“) angegeben haben.

Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen

Der neu entwickelte und validierte *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) ist die erste selbstberichtete Patientenbefragung zur Bewertung der Tagesaktivität bei Menschen mit Schlaflosigkeit. Die Validierung des IDSIQ wurde kürzlich beschrieben (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b). Diese Studien, die sich eng an dem Leitfaden der Food and Drug Administration für die Industrie zu patientenberichteten Endpunkten (engl. *Patient-reported Outcomes*, PRO) orientieren, unterstützen die Verwendung des IDSIQ als zweckgebundene Messung für die Ableitung gültiger und zuverlässiger Endpunkte bei Schlaflosigkeit im Rahmen klinischer und praxisnaher Studien. Der Gesamtwert zur Tagesaktivität umfasst die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, die auf insgesamt 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität fußen (Hudgens et al., 2021, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b). Die Symptomskalen und die entsprechenden Einzelfragen des IDSIQ sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Symptomskalen und individuelle Zustandsbeschreibungen des IDSIQ (eigene Darstellung nach Hudgens et al. (2021))

Der Zeitraum, auf den sich die Fragen beziehen (engl. *Recall Period*) ist ‚heute'. Der IDSIQ wurde für das abendliche Ausfüllen mit einem elektronischen Handgerät entwickelt. Jede Einzelfrage (individuelle Zustandsbeschreibung) wird auf einer 11-stufigen numerischen Skala (von 0 bis 10) bewertet, wobei niedrigere Punktzahlen ein besseres Funktionieren am Tag anzeigen. Umgekehrt weisen höhere Werte, sowohl für den Gesamtwert als auch jeweils für die einzelnen Domänen, auf eine stärkere Belastung aufgrund der Schlaflosigkeit während des Tages hin. Als Teil der quantitativen Validierung des IDSIQ wurde die klinisch wichtige

Veränderung der IDSIQ-Werte (auch als Responder-Definition bezeichnet) bestimmt, um die klinische Aussagekraft der Wirkung zu bewerten (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b). Ein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen muss noch festgestellt werden. Die Einzelfragen bzw. Symptomskalen des IDSIQ spiegeln häufige Faktoren zur Beeinträchtigung der Tagesaktivität aufgrund von Schlaflosigkeit in der klinischen Praxis wider (Moul et al., 2002). Für die Symptomskalen Tagesschläfrigkeit und Stimmung können Werte von 0-40 erreicht werden. Eine Reduktion um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert gilt als Hinweis auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung. Für die Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition können Werte von 0-60 erreicht werden, wobei eine Verringerung um ≥ 9 Punkte gegenüber dem Ausgangswert eine klinisch bedeutsame Verbesserung widerspiegelt. Für den Gesamtwert (engl. *Total Score*) zur Tagesaktivität können Werte von 0 bis 140 erreicht werden. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung wird durch eine Verringerung um ≥ 17 Punkte gegenüber dem Ausgangswert angezeigt (Phillips-Beyer et al., 2022b).

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zu Daridorexant die Validität und Reliabilität des IDSIQ. Nach Auffassung des G-BAs scheint es möglich, Veränderungen der Krankheitsschwere bei Personen mit Chronischer Insomnischer Störung (Schlafstörung/Insomnie) mit diesem Instrument abzubilden. Die Erfassung der Morbidität anhand des Fragebogens IDSIQ ist adäquat operationalisiert und entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022a). Darüber hinaus wurde im Rahmen einer Patientenpräferenzstudie (PAUSe) bestätigt, dass Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung die Tagesaktivität als den wichtigsten Endpunkt definieren. Die Verbesserung der Tagesfunktionen ist für Betroffene sechsmal wichtiger als die Verbesserung der Gesamtschlafdauer, fünfmal wichtiger als die Verbesserung des Einschlafens und dreimal wichtiger als die Verringerung der Wahrscheinlichkeit von abnormen Gedanken und Verhaltensänderungen (Heidenreich et al., 2022, Evidera, 2020).

Morbidität – Klinische Endpunkte

Schlaf ist grundlegend für die Gesundheit (Ibanez et al., 2018). Hinsichtlich der klinischen Endpunkte zur Mortalität ist zu betonen, dass eine Konkordanz zwischen gewohnheitsmäßigen Schlafzeiten und Laboraufzeichnungszeitplänen grundsätzlich gezeigt werden konnte (Reynolds et al., 1992). Die Polysomnographie ist eine Standardmethode zur Objektivierung einer Schlafstörung (Berry et al., 2017). Zusammen mit der Anamnese erlaubt die Polysomnographie eine objektive Beschreibung aller bekannten Schlafstörungen (Penzel et al., 2005). Gemäß S3-Leitlinie der AWMF gehört die Polysomnographie zu den 5 diagnostischen Vorgehensweisen bei Insomnie und sollte bei begründeten Indikationen verwendet werden (B-Empfehlung bzw. A-Empfehlung zum Ausschluss organischer Insomnien) (Riemann et al., 2017). Die Polysomnographie ermöglicht eine klinische Objektivierung des Schlafes und umfasst die Atmung, den Herzschlag, die Sauerstoffsättigung des Blutes, Schnarchgeräusche und Bewegungsparameter. Insbesondere aber ermöglicht die Polysomnographie die objektive Erhebung der klinischen Endpunkte WASO (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, engl. *Wake After Sleep Onset*), LPS (Einschlaflatenz, engl. *Latency to Persistent Sleep*), SE (Schlafeffizienz) und TST (Gesamtschlafdauer, engl. *Total Sleep Time*) (Penzel et al., 2005).

Diese Parameter sind patientenrelevant, weil sie die Diagnose von Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung ermöglichen, und sind besonders nützlich, um die Art bzw. Qualität ihres Schlafs zu bestimmen (Ibanez et al., 2018). Diese Parameter werden zur Erhebung therapeutischer Effekte verwendet (European Medicines Agency (EMA), 2011).

Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep, LPS)

Die Einschlaflatenz ist die Zeitspanne zwischen dem Ausschalten des Lichts und dem Einschlafen, die durch die PSG ermittelt wird. Normalerweise beträgt die Einschlaflatenz < 20 Minuten.

Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)

Die Aufwachzeit nach Einsetzen des Schlafs ist einer der Werte, die zur Berechnung der Schlafdauer verwendet werden. Die Summe aus Gesamtschlafdauer und Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ergibt die Schlafdauer. Dauer und Verlauf der Wachphasen während der Behandlung werden hierbei Schlafstunden- und Schlafquartile-bezogen berichtet. Als klassischer klinischer Endpunkt haben die WASO-Ergebnisse der Studie 301 Eingang in die Fachinformation gefunden (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)

Die Gesamtschlafdauer ist die Zeitspanne, die eine Person während einer Schlafepisode tatsächlich mit Schlafen verbringt. Die TST ist die Summe aller REM- und NREM-Schlafphasen (engl. *Rapid Eye Movement*, *Non Rapid Eye Movement*) in einer Schlafepisode.

Schlafeffizienz (engl. Sleep Efficiency, SE)

Die Schlafeffizienz ist der Anteil der Zeit während einer Schlafepisode, der tatsächlich mit Schlafen verbracht wird. Sie wird berechnet, indem die Gesamtschlafdauer durch die Gesamtzeit im Bett geteilt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten für die Studien 201, 301 und 303 vor.

Nebenwirkungen

Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ)

Beim *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) handelt es sich um einen Fragebogen, der 20 Symptome in kurzer, klarer und für Laien leicht verständlicher Form beschreibt. Das bedeutet, dass er sowohl im Rahmen einer Selbstbeurteilung als auch von klinischem Personal durchgeführt werden kann (Tyrer et al., 1990).

Der Fragebogen wurde zunächst in einer Studie mit 68 Teilnehmenden validiert, die einen langsamen Entzug von Benzodiazepinen durchliefen, und seitdem in einer Reihe von klinischen Studien verwendet (Tyrer et al., 1990). Er gilt heute als das führende Instrument zur Selbsteinschätzung von Benzodiazepin-Entzugssymptomen bei Risikopersonen weltweit. Zitmann und Couvée zeigten auf, dass der BWSQ die Symptome während des Benzodiazepin-Entzugs auf zuverlässige Weise misst. Die Ergebnisse deuten auf eine gute Konstruktvalidität des BWSQ hin. Niedrige Werte während des Entzugs sagen einen eingeschränkteren zukünftigen Gebrauch von Benzodiazepinen voraus (Zitman und Couvee, 2001).

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS

Die Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. *Digit Symbol Substitution Test*, DSST) bzw. Coding Sub-Test misst die Aufmerksamkeit, die Wahrnehmungsgeschwindigkeit, die motorische Geschwindigkeit, das visuelle Abtasten und das Gedächtnis und gehört zu den am häufigsten verwendeten Tests in der klinischen Neuropsychologie (Jaeger, 2018). Er ist ein kurzer und einfacher Test, der wichtige Vorteile für die klinische Praxis bietet, weil durch ihn eine Beeinträchtigung unabhängig von ihrer Art und Ursache oder Veränderungen bei den Erkrankten erkannt werden können. Der DSST ist sowohl für das Vorhandensein einer kognitiven Dysfunktion als auch für Veränderungen der kognitiven Funktion in einem breiten Spektrum von Studienpopulationen empfindlich. Die Leistung im DSST korreliert mit realen funktionellen Ergebnissen (z. B. der Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu bewältigen) und der Erholung von funktionellen Einschränkungen. Im Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis kann dieser einfache kognitive Test in Kombination mit einer psychiatrischen Anamnese auf der Ebene der einzelnen Erkrankten für die Auswahl und Dosierung von Medikamenten nützlich sein (Jaeger, 2018, Jaeger und Domingo, 2016).

Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Person, der ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde und das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit sein, das/die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels (Prüfpräparats) zusammenhängt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel (Prüfpräparat) in Verbindung steht oder nicht. (European Medicines Agency (EMA), 2016, European Medicines Agency (EMA), 2006)

Schwere unerwünschte Ereignisse (sUE)

Der Begriff "schwer" wird häufig verwendet, um die Intensität (Schwere) eines bestimmten Ereignisses zu beschreiben (z. B. leichter, mittelschwerer oder schwerer Myokardinfarkt); das Ereignis selbst kann jedoch von relativ geringer medizinischer Bedeutung sein (z. B. starke Kopfschmerzen). Dies ist nicht dasselbe wie "schwerwiegend", das auf Kriterien für das Ergebnis der Betroffenen/Ereignisses oder für Maßnahmen basiert, die in der Regel mit Ereignissen verbunden sind, die eine Bedrohung für das Leben oder die Funktionsfähigkeit einer betroffenen Person darstellen. Die Schwere (nicht der Schweregrad) dient als Richtschnur für die Festlegung der gesetzlichen Meldepflichten. (European Medicines Agency (EMA), 2016, European Medicines Agency (EMA), 2006)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das in beliebiger Dosierung:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist

(der Begriff "lebensbedrohlich" in der Definition von "schwerwiegend" bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem eine Person zum Zeitpunkt des Ereignisses vom Tod bedroht war; er bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre),

- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert,
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führt oder- eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler ist. (European Medicines Agency (EMA), 2016, European Medicines Agency (EMA), 2006)

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Alle UEs wurden unter Verwendung der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Studie 201: Version 19.0, Studien 301 und 303: Version 22.1) kodiert und nach bevorzugtem Begriff (engl. *preferred term*, PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) dargestellt.

Eine SOC stellt die höchste Ebene der Hierarchie dar, die das am weitesten gefasste Konzept für Datenabfragen bereitstellt. SOCs umfassen Gruppierungen nach:

- Ätiologie (z. B. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

- Manifestationsstelle (z. B. SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)
- Zweck (z. B. SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe).

Ein PT ist ein selbständiger Deskriptor (ein einzelnes medizinisches Konzept) für ein Symptom, ein Zeichen, eine Krankheit, eine Diagnose, eine Therapieindikation, eine Untersuchung, einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff, und ein medizinisches, soziales oder familiäres Anamnese-Merkmal. (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2022)

Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population umfasst in Studie 201 alle Studienteilnehmenden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung erhalten haben. In Studie 301 und 303 umfasst die FAS-Population alle Studienteilnehmenden, die einer Studienbehandlung zugewiesen (d. h. randomisiert) wurden.

Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte der Dossier-relevanten Teilpopulationen der Studien 201, 301 und 303 herangezogen. Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Optimierte Versorgung (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Optimierte Versorgung (Placebo) – Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Optimierte Versorgung (Placebo) – Arm vor Studieneinschluss in Studie 303 vorliegen. Studienteilnehmende aus Studie 303, die von Placebo nach 25 mg re-randomisiert wurden, sind nicht teil der Analyse im vorliegenden Dossier. Studienteilnehmende aus der Studie 302 (ID-078A302) werden ebenfalls von den Analysen aus der Studie 303 für das vorliegende Dossier ausgeschlossen.

Auswertungsmethoden

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus den randomisierten kontrollierten, multizentrischen Studien 201, 301 und 303. Endpunkte zur Wirksamkeit werden für die Dossier-relevanten Studienarme über den Zeitraum 28 Tage berichtet. Endpunkte zur Sicherheit werden für die Dossier-relevanten Studienarme für den Zeitraum 28 Tage (+1) berichtet und um Daten bis zu 52 Wochen ergänzt.

Zur Berechnung des Behandlungseffekts für alle Endpunkte, für die mehr als eine Messung durchgeführt wurde, werden gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (engl. *Mixed effect Models for Repeated Measurements*, MMRM) verwendet. Die ID der

Studienteilnehmenden wird als zufälliger Effekt in das Modell eingegeben, während alle anderen Variablen als feste Effekte eingegeben werden.

Die Ergebnisse des Modells werden verwendet, um die mittlere Differenz der Veränderung des Ausgangswertes zwischen Daridorexant und der Vergleichstherapie abzuleiten. Zu diesem Zweck werden die kleinsten mittleren quadratischen Differenzen (engl. *Least Mean Square Differences*) zwischen den beiden Behandlungsgruppen für jeden Zeitpunkt abgeleitet, der in das Modell eingegeben wird. Außerdem werden die 95 %-Konfidenzintervalle sowie die p-Werte für die einzelnen Zeitpunkte extrahiert. Es wird keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Demnach gelten Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant.

Für die Darstellung der Endpunkte in Forest Plots wurde der Gesamteffekt über den Beobachtungszeitraum für einen Endpunkt verwendet. Daher können die Werte in den Forest Plots von den Einzelwerten per Woche in den Tabellen leicht abweichen.

Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Analysemethode innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zur Analysemethode des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analysemethode der Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, die im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

Responder-Analysen

Eine Responder-Analyse wird definiert als ein Vergleich zwischen den Dossier-relevanten Studienarmen hinsichtlich des Anteils der Teilnehmenden der Studien, die ein vorher definiertes Maß an klinisch relevanter Verbesserung erreichten. Die Responder-Analyse wird für die in der Fachinformation abgebildeten selbstberichteten Endpunkte (sekundäre Endpunkte der Zulassungsstudien), d. h. sTST und IDSIQ durchgeführt, um die klinische Relevanz der gefundenen Verbesserungen zu belegen.

Die Definition einer klinisch relevanten Veränderung für sTST von 55 Minuten basiert auf den Erkenntnissen, die im Daridorexant Schlaftagebuch Evidenzdossier (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2021b) vorgestellt werden sowie auf der kürzlich veröffentlichten Publikation von Phillips-Beyer et al. (2022a).

Die Definition einer klinisch bedeutsamen Veränderung für den IDSIQ-Gesamtwert (engl. *Total Score*) zur Tagesaktivität wird durch eine Verringerung um ≥ 17 Punkte gegenüber dem Ausgangswert angezeigt (Phillips-Beyer et al., 2022b). Für die Symptomskalen Stimmung und Tagesschläfrigkeit gilt eine Reduktion um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Hinweis auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung. Für die Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition spiegelt eine Verringerung um ≥ 9 Punkte gegenüber dem Ausgangswert eine klinisch bedeutsame Verbesserung wider (Phillips-Beyer et al., 2022b).

Für andere selbstberichtete Endpunkte ist keine Definition einer klinisch relevanten Veränderung verfügbar.

Responder-Analyse sTST

Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung werden als Responder eingestuft, wenn sie einen Anstieg des sTST um mindestens 55 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert aufweisen. Die Responder-Analyse wird für jede Studie in den folgenden Wochen durchgeführt:

201: Wochen 1-4 auf wöchentlicher Basis

301: Wochen 1-4 auf wöchentlicher Basis

303: Wochen 1-40 auf 4-wöchentlicher Basis

Meta-Analyse Wirksamkeit: Wochen 1-4 auf wöchentlicher Basis

Meta-Analyse Sicherheit: Wochen 1-12 auf wöchentlicher Basis und Wochen 16-52 auf 4-wöchentlicher Basis

Responder-Analysen werden für Daridorexant 50 mg im Vergleich zu Zolpidem 10 mg für die Studie 201 durchgeführt (Fragestellung A1). Ebenso werden Responder-Analysen für Daridorexant vs. Optimierte Versorgung für die Studien 201 und 301 (Fragestellung A2) und anschließend für die gepoolten Datensätze in der Meta-Analyse beider Studien durchgeführt. Für jeden Zeitpunkt werden Kontingenztabellen erstellt, aus denen hervorgeht, wie viele einzelne Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung in einer bestimmten Woche im Durchschnitt die 55-Minuten-Schwelle erreichen. Risikodifferenz (RD), Relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet.

Responder-Analyse IDSIQ

Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung werden als Responder eingestuft, wenn sie die klinisch relevanten Schwellenwerte einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 17 Punkten (IDSIQ-Gesamtwert), von ≥ 4 Punkten (Symptomskalen Stimmung und Schläfrigkeit) oder von ≥ 9 Punkten (Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition) erreichen. Die Responder-Analyse wird für die Studie 301 für Woche 4 durchgeführt. RD, RR und OR werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten errechnet.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Eine Sicherheitsanalyse wird für den Vergleich zwischen Daridorexant 50 mg und der zVT (Zolpidem 10 mg) in Studie 201 für den Zeitraum von 28 Tagen (+1) durchgeführt (Fragestellung A1). Ebenso wird eine Sicherheitsanalyse für den Vergleich zwischen Daridorexant und einer Optimierten Versorgung für die Dossier-relevanten Studienarme aus den drei Studien 201, 301 und 303 sowie die gepoolten Daten für den Zeitraum von bis zu 52 Wochen durchgeführt (Fragestellung A2). Als Auswertungsmethode für die unerwünschten Ereignisse dienen Kontingenztabellen, die die Anzahl der Studienteilnehmenden, bei denen während des gesamten Behandlungsverlaufs ein unerwünschtes Ereignis auftrat, aufzeigen. Es

werden eindeutige Werte gezählt, d. h., wenn Studienteilnehmende ein UE mehrfach erlebten, wird dieses nur einmal gezählt. RD, RR und OR werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten für jeden Endpunkt berechnet.

Es werden ebenfalls alle Ergebnisse für UE nach SOC und PT aufgeführt, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. Hierbei kann es Abweichungen zwischen der dargestellten Anzahl der UE in der übergeordneten SOC und in den einzelnen PT geben. So können die Prozentzahlen in den PT in den einzelnen Studienarmen unter 1 % liegen und werden damit nicht in den Tabellen gelistet, auch wenn für die übergeordnete SOC UEs angegeben sind.

Peto Odds Ratios (POR) werden berechnet und anstelle des Relativen Risikos angegeben, wenn mindestens eine Zelle Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % enthält. In diesen Fällen werden POR für den jeweiligen Endpunkt zusammen mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall und p-Werten berechnet.

Auswertung über den Studienverlauf

Für die Auswertungen zur Sicherheit über den Studienverlauf (52 Wochen) werden für alle Endpunkte deskriptive Statistiken für den Ausgangswert, den tatsächlichen Wert und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berechnet. Dabei werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an Beobachtungen, Minimum und Maximum, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), sowie das 95 %-Konfidenzintervall tabellarisch dargestellt.

Evidenztransfer

Daridorexant wurde am 29.04.2022 ohne altersbezogene Einschränkung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung zugelassen. Daridorexant verbessert den nächtlichen Schlaf und die Tagesaktivität bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung. Gemäß Fachinformation (European Medicines Agency (EMA), 2022) liegen klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu 12 Monaten vor.

Die für die Fragestellung A1 herangezogene Studie 201 umfasst Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von 18 bis 64 Jahren. Für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von ≥ 65 Jahren wird neben der Darstellung der Evidenz der Studie 301 ein Evidenztransfer durchgeführt, in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency (EMA), 2018) und an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b). Die Zulassung des Anwendungsgebietes von Daridorexant bei allen Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung basiert auf Studie 301. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Altersgruppen hinsichtlich folgender drei Kriterien

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild

3. Wirksamkeit und Sicherheit

wird im Folgenden geprüft.

In diesem Zusammenhang ist von besonderer Relevanz, dass die EMA bei Daridorexant die Dosierung von 50 mg als Regeldosierung bestimmt hat und nicht empfiehlt, mit einer niedrigeren Dosierung zu beginnen. Vielmehr beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette (50 mg) pro Nacht. Auch kann die Einnahme ohne Titration auf eine niedrigere Dosis beendet werden. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung sollte innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.

In den Studien zu Daridorexant bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung waren rund 40 % der Teilnehmenden 65 Jahre oder älter. In einer aktuellen Analyse wurden die Sicherheit und der Nutzen von Daridorexant (25 mg und 50 mg) bei älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (im Alter von mindestens 65 Jahren) und jüngeren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (im Alter von weniger als 65 Jahren) geprüft (Fietze et al., 2022a, Fietze et al., 2022b).

Die Ergebnisse, dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-5, zeigen, dass die Vorteile von Daridorexant in beiden Altersgruppen über einen Zeitraum von drei Monaten vergleichbar waren. So verbesserte Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung den Nachtschlaf und die Tagesaktivität. Bei älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung waren die Vorteile, insbesondere für die Tagesaktivität, bei der zugelassenen 50-mg-Dosierung von Daridorexant am größten, ohne dass die Nebenwirkungen zunahmen. Daridorexant wurde in beiden Altersgruppen gleich gut vertragen, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mit Daridorexant in einer Dosierung von 50 mg bei älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung sicher begonnen und fortgeführt werden kann. Daridorexant bewirkte in beiden Altersgruppen eine ähnliche Verringerung der WASO- und LPS-Werte und einen ähnlichen Anstieg der sTST-Werte gegenüber dem Ausgangswert.

In beiden Altersgruppen war die Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Placebo ähnlich, und es gab weniger Stürze unter Daridorexant. Insbesondere zeigten die Ergebnisse über alle Altersgruppen und Endpunkte hinweg in dieselbe Richtung (Fietze et al., 2022a).

Bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre mit Chronischer Insomnischer Störung besteht somit kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse oder Residualeffekte am nächsten Morgen nach nächtlicher Verabreichung von Daridorexant (50 mg) (Fietze et al., 2022a). Die Dosis von Daridorexant muss bei älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung nicht verringert werden.

Auch die im Rahmen des AMNOG-Dossiers durchgeführten Subgruppenanalysen und Interaktionstests zum Alter unterstützen diese Belege (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Zusammenfassend zeigt sich, dass bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre mit Chronischer Insomnischer Störung die Wirksamkeit von Daridorexant (50 mg) vergleichbar gut ist wie bei Erwachsenen

< 65 Jahre. Bemerkenswert ist, dass auch bei älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung die Tagesaktivität erheblich verbessert wird, im Sinne einer nachhaltigen, großen Verbesserung.

Die in Studie 201 verwendete Vergleichstherapie Zolpidem ist in der Dosierung 10 mg für alle Altersklassen zugelassen. Laut Fachinformation wird für jene älteren Erwachsenen, die besonders empfindlich auf Zolpidem reagieren könnten, eine Dosisreduktion auf 5 mg empfohlen, ohne dass hinsichtlich des Alters in der Fachinformation konkrete Angaben gemacht werden (AbZ-Pharma GmbH, 2018). Eine solche besonders empfindliche Reaktion ist insbesondere bei multimorbiden Erwachsenen mit Polymedikation wahrscheinlich. In dieser Patientengruppe ist die Anwendung von potenziell inadäquater Medikation (PIM), zu denen gemäß Empfehlung der PRISCUS- und der FORTA-Liste auch die Benzodiazepine und Z-Substanzen gehören, möglichst zu vermeiden bzw. auf ein Minimum an Dosierung und zeitlicher Dauer zu beschränken (Kuhn-Thiel et al., 2014, Holt et al., 2010). Gemäß der SHARE-Studie (Schweizerisches Gesundheitsobservatorium, 2013) liegt der Anteil multimorbider Personen bei Menschen über 50 Jahre in Europa bei 22 % (davon 13,7 % mit 2 chronischen Krankheiten und 8,3 % mit 3 oder mehr chronischen Krankheiten). Die Prävalenz einer Multimorbidität ab dem 50. Lebensjahr wird für Deutschland mit 29,7 % angegeben (Schweizerisches Gesundheitsobservatorium, 2013). Für alle anderen Patienten ist jedoch davon auszugehen, dass bei älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung Zolpidem in der Regeldosis von 10 mg angewendet werden kann. Dies wird auch durch die folgende Feststellung des G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-281 vom 1. Dezember 2021 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021b) deutlich: „Vor dem Hintergrund des geplanten Anwendungsgebiets und der zum jetzigen Zeitpunkt kurzen erstattungsfähigen Behandlungsdauer von derzeit maximal 4 Wochen wird aus Sicht des GBA keine Notwendigkeit gesehen, innerhalb der Patientenpopulation eine weitere Differenzierung in verschiedene Patientengruppen vorzunehmen.“

Da der Wirkmechanismus bei Erwachsenen < 65 Jahre und Erwachsenen ≥ 65 Jahre identisch ist, das Erkrankungsbild gleich ist, und die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ein entsprechendes Bild zeigen, wird der Zusatznutzen von Daridorexant bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre mit Chronisch Insomnischer Störung mit der Evidenz der Studie 301 begründet (Evidenztransfer). Seitens der EMA besteht keine Einschränkung hinsichtlich des Alters. Folglich ist die Evidenz für Erwachsene < 65 Jahre mit Chronischer Insomnischer Störungen aus der Studie 201 ebenfalls auf Erwachsene ≥ 65 Jahre mit einer Chronischen Insomnischen Störung übertragbar. Unter Berücksichtigung der vorgelegten positiven Ergebnisse, dem auf diesen Ergebnissen basierenden Evidenztransfer, sowie des mit der Zulassung durch die Europäische Kommission von der EMA bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profils ohne altersbezogene Einschränkung gilt in der Gesamtschau - eingedenk 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 4 VerfO des G-BA - der Zusatznutzen für Daridorexant vollumfänglich auch bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre mit einer Chronischen Insomnischen Störung. In der Gesamtschau ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen

Zusatznutzens von Daridorexant für alle Endpunkte, für die Ergebnisse in den Studien vorliegen, möglich.

Tabelle 4-5: Wirkung von Daridorexant auf klinische und selbstberichtete Schlafparameter nach Altersgruppen (Fietze et al., 2022b)

Schlafparameter	**< 65 Jahre n = 566**			**≥ 65 Jahre n = 364**		
	Daridorexant 50 mg n = 189	***Daridorexant 25 mg[a] n = 189***	**Optimierte Versorgung n = 188**	**Daridorexant 50 mg n = 121**	***Daridorexant 25 mg[a] n = 121***	**Optimierte Versorgung n = 122**
WASO (Minuten)						
Ausgangswert – Mittelwert (SD)	87,1 (33,8)	*92,1 (39,6)*	95,7 (40,3)	108,6 (40,1)	*106,9 (35,7)*	112,9 (39,5)
4 Wochen						
Veränderung kleinster quadratischer Durchschnittswert vom Ausgangswert	-37,5	*-25,0*	-13,5	-22,6	*-14,4*	-1,4
95 %-KI	-41,7: -33,2	*-29,3; -20,7*	-17,9; -9,2	-29,2; -16,0	*-21,1; -7,7*	-8,0; 5,2
Monat 3						
Veränderung kleinster quadratischer Durchschnittswert vom Ausgangswert	-38,9	*-29,8*	-21,5	-21,4	*-18,8*	-1,8
95 %-KI	-43,6; -34,2	*-34,4; -25,2*	-26,3; -16.8	-28,4; -14,3	*-25,9; -11,7*	-8,7; 5,2
LPS (Minuten)						
Ausgangswert – Mittelwert (SD)	66,3 (40,8)	*68,8 (38,5)*	67,3 (37,3)	59,4 (30,9)	*64,9 (38,6)*	65,4 (43,4)
4 Wochen						
Veränderung kleinster quadratischer Durchschnittswert vom Ausgangswert	-31,5	*-30,2*	-21,6	-31,1	*-25,4*	-17,4
95 %-KI	-36,1; -27,0	*-34,8; -25,6*	-26,2; -17,0	-35,8; -26,5	*-30,1; -20,7*	-22,0; -12,8
Monat 3						
Veränderung kleinster quadratischer Durchschnittswert vom Ausgangswert	-35,7	*-33,7*	-26,0	-33,8	*-26,7*	-18,9
95 %-KI	-39,9; -31,5	*-37,9; -29,5*	-30,3; -21,7	-39,1; -28,6	*-32,0; -21,4*	-24,1; -13,7

Schlafparameter	**< 65 Jahre n = 566**			**≥ 65 Jahre n = 364**		
	Daridorexant 50 mg n = 189	***Daridorexant 25 mg[a] n = 189***	**Optimierte Versorgung n = 188**	**Daridorexant 50 mg n = 121**	***Daridorexant 25 mg[a] n = 121***	**Optimierte Versorgung n = 122**
sTST (Minuten)						
Ausgangswert – Mittelwert (SD)	315,3 (53,7)	*310,7 (59,6)*	316,8 (52,0)	309,8 (63,3)	*308,5 (61,1)*	314,4 (55,0)
4 Wochen						
Veränderung kleinster quadratischer Durchschnittswert vom Ausgangswert	43,9	*38,3*	27,4	44,8	*29,9*	14,4
95 %-KI	36,9; 51,0	*31,2; 45,4*	20,3; 34,5	36,5; 53,0	*21,5; 38,2*	6,2; 22,7
Monat 3						
Veränderung kleinster quadratischer Durchschnittswert vom Ausgangswert	57,1	*49,1*	44,8	59,9	*47,9*	29,3
95 %-KI	48,9; 65,3	*40,9; 57,3*	36,5, 53,1	49,6; 70,3	*37,6; 58,3*	19,1; 39,5

SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaflatenz, mg: Milligramm, sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn
a: In der Studie ID-078A301 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppe mit 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse ist im Fall klinischer sowie statistischer Homogenität der Einzelstudien vorgesehen. Sofern die Prüfung der klinischen Homogenität auf Studieneben und Endpunktebene abschließend zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird eine Meta-Analyse durchgeführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), 2022). Wenn im vorliegenden Dossier Ergebnisse zu den Dossier-relevanten Studienarmen der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für denselben Endpunkt dargestellt werden, wird jeweils die Möglichkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu einem Gesamtschätzer geprüft. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt dabei mittels Forest-Plots.

Die Gewichte der einzelnen Studien für die Wirksamkeitsendpunkte werden mit der generischen inversen Varianz-Meta-Analysemethode berechnet. Bei der inversen Varianzmethode ist das Gewicht, das jeder Studie zugewiesen wird, der Kehrwert der Varianz der Effektschätzung. Dies führt dazu, dass größere Studien eine höhere Gewichtung erhalten und kleinere Studien aufgrund ihrer größeren Standardfehler eine geringere Gewichtung erhalten.

Es erfolgt eine Sicherheitsanalyse unter Verwendung der gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301 für den im vorliegenden Modul 4A zutreffenden Behandlungszeitraum von 28 Tagen (1 Monat) (+1) und für die Dosierung von Daridorexant 50 mg. Im vorliegenden Dossier werden über die Fragestellungen A1 und A2 (Beobachtungszeitraum 28 Tage (+1)) hinaus auch die Langzeitergebnisse aus Studie 303 (bis Woche 52) für die Dossier-relevanten Teilpopulationen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalyse Responder-Analyse IDSIQ

Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung werden als Responder eingestuft, wenn sie die gemäß IQWIG-Methodenhandbuch gültigen Schwellenwerte einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 15 % erreichen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), 2022). Die Responder-Analyse wird für die Studie 301 in den Wochen 1-4 auf wöchentlicher Basis durchgeführt. RD, RR und OR werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), 2022).

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Studien und Endpunkte in der Gesamtschau und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.5 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0{,}05$) wird davon ausgegangen, dass kein systematischer Unterschied zwischen den Subgruppen vorliegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0{,}05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstests wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0{,}05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren 95 %-Konfidenzintervall in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren 95 %-Konfidenzintervall keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppen-analysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die

EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien die folgenden Kriterien herangezogen (European Medicines Agency (EMA), 2019):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Subgruppenanalysen sind explorativ und werden durch Wirksamkeitsanalysen zwischen den Behandlungen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: Alter beim Screening (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Schweregrad des ISI (ISI-Wert ≤ 22 vs. > 22), Herkunftsregion (Europa vs. nicht-Europa), Ethnie (lateinamerikanisch vs. nicht-lateinamerikanisch) und Hautfarbe (hell vs. nicht-hell).

Es werden Analysen für die genannten Subgruppen in der Studie 201 für den Vergleich von Daridorexant mit Zolpidem (Fragestellung A1) und mit einer Optimierten Versorgung (Fragestellung A2) unter Verwendung der gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301 für den im vorliegenden Modul 4A zutreffenden Behandlungszeitraum von 28 Tagen (1 Monat) (Wirkung) bzw. 28 Tage (1 Monat) (+1) (Sicherheit) und für die Dosierung von Daridorexant 50 mg dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden über die Fragestellungen A1 und A2 (Beobachtungszeitraum 28 Tage (+1)) hinaus auch die Ergebnisse für die Subgruppen aus Studie 301 mit 303 (Woche 5 bis Woche 52) für die Dossier-relevanten Teilpopulationen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergänzend dargestellt.

Analyse der Subgruppe Alter

Da in der Studie 201 keine älteren Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (> 65 Jahre) eingeschlossen waren, werden die Daten der Studie 201 nicht für eine Subgruppenanalyse des Alters berücksichtigt. Für die gepoolte Subgruppenanalyse wird daher eine Subpopulationsanalyse nur mit Daten aus den Studien 301 und 303 durchgeführt. Für die gepoolte 4-Wochen-Subgruppenanalyse wird eine Subpopulationsanalyse nur mit Daten aus der Studie 301 für die Wochen 1-4 durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Studien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
AC-078A201 (Studie 201)	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen (+ 1)	Interventionsarme: Daridorexant 5 mg[a] täglich Daridorexant 10 mg[a] täglich Daridorexant 25 mg[a] täglich Daridorexant 50 mg täglich Kontrollarm: Zolpidem 10 mg täglich Optimierte Versorgung**, täglich
AC-078A202 (Studie 202)	ja	ja	abgeschlossen	2 Jahre	Interventionsarme: Daridorexant 10 mg[a] täglich Daridorexant 25 mg[a] täglich Kontrollarm: Optimierte Versorgung**, täglich
JPRN-JapicCTI-194667 ID-078A206 (Studie 206)	ja (für Japan)	ja	abgeschlossen	15 Monate	Interventionsarme: 1.Teil der Studie: Daridorexant 10 mg[a] (Tag 1) bzw. Daridorexant 25 mg[a] (Tag 2) bzw. Daridorexant 50 mg (Tag 3) bzw. Optimierte Versorgung** (Tag 4) unter Anwendung einer 1:1:1:1 Ratio nach Williams Latin 2.Teil der Studie: Daridorexant 10 mg[a] täglich Daridorexant 25 mg[a] täglich Daridorexant 50 mg täglich Kontrollarm: Optimierte Versorgung**, täglich

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ID-078A301 (Studie 301)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen*	Interventionsarme: Daridorexant 25 mg[a] täglich Daridorexant 50 mg täglich Kontrollarm: Optimierte Versorgung**, täglich
ID-078A302 (Studie 302)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Interventionsarme: Daridorexant 10 mg täglich Daridorexant 25 mg täglich Kontrollarm: Optimierte Versorgung**, täglich
ID-078A303 (Studie 303)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen Fortsetzungsstudie der Studie 301 (ab Woche 16 bis Woche 52)	Interventionsarme: Daridorexant 10 mg[a] täglich Daridorexant 25 mg[a] täglich Daridorexant 50 mg täglich Kontrollarme: Ex- Optimierte Versorgung[b]/25 mg[a] Daridorexant täglich Optimierte Versorgung**, täglich

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
JPRN-jRCT2031200452 ID-078A304 (Studie 304)	nein	ja	laufend	106 Tage	Interventionsarme: Daridorexant 25 mg[a] täglich Daridorexant 50 mg täglich Kontrollarm: Optimierte Versorgung**, täglich
JPRN-JapicCTI-205444 ID-078A305 (Studie 305)	nein	ja	laufend	422 Tage	Interventionsarme: Daridorexant 25 mg[a] täglich Daridorexant 50 mg täglich

* Für das vorliegende Modul 4 A wurde ebenfalls die Dauer von 4 Wochen (28 Tage) analysiert.

** Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit, operationalisiert als Placebo

a: In den Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

b: Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Optimierte Versorgung (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Optimierte Versorgung (Placebo) – Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Optimierte Versorgung (Placebo) – Arm vor Studieneinschluss in Studie 303 vorliegen. Studienteilnehmende aus Studie 303, die von Placebo nach 25 mg re-randomisiert wurden, sind nicht teil der Analyse im vorliegenden Dossier. Studienteilnehmende aus der Studie 302 (ID-078A302) werden ebenfalls von den Analysen aus der Studie 303 für das vorliegende Dossier ausgeschlossen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-6 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus vom 16.09.2022 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AC-078A202	Dosierung und Verabreichungsschema nicht regulär
JPRN-JapicCTI-194667 ID-078A206	Dosierung und Verabreichungsschema aufgrund der Vortherapie in der ersten Studienphase nicht regulär
ID-078A302	Dosierung nicht regulär
JPRN-jRCT2031200452 ID-078A304	Laufende Studie
JPRN-JapicCTI-205444 ID-078A305	Laufende Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 16.09.2022 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 251 potenzielle Treffer identifiziert wurden (siehe Abbildung 2).

Nach der Entfernung von 102 Duplikaten blieben 149 Treffer erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel- und Abstractscreening wurden 123 Treffer ausgeschlossen, sodass 26 Treffer zur Volltextprüfung kamen. Von diesen wurden 15 Treffer wegen Irrelevanz

zur Fragestellung ausgeschlossen. Ausgeschlossene Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert. Heidenreich et al. (2022) beschreiben Ergebnisse zur Patientenpräferenz von Teilnehmenden aus der Studie 301. Da diese Daten nicht unmittelbar in der Studie 301 erhoben wurden, wurde dieser Treffer im Rahmen der Volltextprüfung ausgeschlossen. Die Studie 303 wurde mit (Kunz et al., 2022) ebenfalls identifiziert, jedoch aufgrund der Art der Publikation (Konferenzbeitrag) ausgeschlossen und wird nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Desweiteren beträgt die Standarddosierung von Daridorexant 50 mg, daher wurden Treffer ausschließlich für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg nicht weiter berücksichtigt.

Die verbliebenen 11 Treffer identifizieren die Studien 201, 301 und 303 als Studienregistereinträge (5 Treffer) und beschreiben die Studien 201 (Dauvilliers et al., 2020) mit Erratum (Anonymous, 2020), 301 (Mignot et al., 2022) mit Errata (Anonymous, 2022a, Anonymous, 2022b) und erneut 301 (Fietze et al., 2022a).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
AC-078A201	ClinicalTrials.gov: NCT02839200 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016a) EU-CTR: EUCTR2016-000826-21 (Actelion Pharmaceuticals Ltd., 2016) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016b)	Ja	Ja	abgeschlossen
ID-078A301	ClinicalTrials.gov: NCT03545191 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018d) EU-CTR: EUCTR2017-004642-20 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018c) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018e, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018f)	Ja	Ja	abgeschlossen
ID-078A303	ClinicalTrials.gov: NCT03679884 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018g) EU-CTR: EUCTR2017-004644-38 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018b) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018h, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018i)	Ja	Nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Datenbanksuche in den klinischen Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO ICTRP) wurde zuletzt am 16.09.2022 durchführt. Es wurden die RCTs 201, 301 und 303 in den drei Studienregistern identifiziert. Da die Standarddosierung von Daridorexant 50 mg beträgt, wurden Treffer ausschließlich für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg nicht weiter berücksichtigt.

Die in Tabelle 4-8 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus vom 16.09.2022 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

In der Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) am 16.09.2022 konnte das Arzneimittel QUVIVIQ® identifiziert werden, jedoch ohne weitere relevante Dokumente.

Die Suche nach Studienergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency wurde zuletzt am 16.09.2022 durchgeführt und brachte keine relevanten Ergebnisse. Die Suchen wurden damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es wurden keine relevanten Treffer für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche nach EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, interner Nummer des Prüfplans, Wirkstoff sowie der zVT auf den Seiten des G-BA wurde zuletzt am 16.09.2022 durchgeführt und brachte keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-9 dargestellten Informationen bilden den Stand vom 16.09.2022 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Fragestellung A1 (vs. Zolpidem)						
AC-078A201	ja	Ja	nein	ja (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018a)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT02839200 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016a) EU-CTR: EUCTR2016-000826-21 (Actelion Pharmaceuticals Ltd., 2016) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016b)	ja (Dauvilliers et al., 2020, Anonymous, 2020)

Fragestellung A2 (vs. Optimierte Versorgung)						
AC-078A201	ja	Ja	nein	ja (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018a)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT02839200 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016a) EU-CTR: EUCTR2016-000826-21 (Actelion Pharmaceuticals Ltd., 2016) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016b)	ja (Dauvilliers et al., 2020, Anonymous, 2020)
ID-078A301	ja	Ja	nein	ja (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020a)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT03545191 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018d) EU-CTR: EUCTR2017-004642-20 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018c) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018e, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018f)	ja (Fietze et al., 2022a, Mignot et al., 2022, Anonymous, 2022a, Anonymous, 2022b)

ID-078A303	ja	Ja	nein	ja (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2021a)	Ja ClinicalTrials.gov: NCT03679884 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018g) EU-CTR: EUCTR2017-004644-38 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018b) ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018h, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018i)	Ja (Kunz et al., 2022)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AC-078A201	Randomisiert, aktiv- und Placebo-kontrolliert, Phase II, verblindet, multizentrisch	Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung nach den Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) ISI-Wert (Insomnia Severity Index) ≥ 15	**Daridorexant 50 mg: n = 61** **Zolpidem 10 mg: n = 60** **Optimierte Versorgung*: n = 60** *Daridorexant 5 mg[a]: n = 60* *Daridorexant 10 mg[a]: n = 59* *Daridorexant 25 mg[a]: n = 60*	Auf eine Screening-Phase von 14 bis 28 Tagen, einschließlich einer einfach verblindeten Einführungsphase, folgte eine 29 ± 2-tägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach verblindete Placebo-Phase von einem Tag und eine 30-tägige Sicherheitsbeobach-tungsphase.	International, multizentrisch (38 Prüfzentren in sechs Ländern: Deutschland, Israel, Spanien, Schweden, Ungarn und USA) Beginn der Studie (Rekrutierung): Oktober 2013 Erste Patienten-aufnahme: 06. Januar 2014 Studienende: 28. März 2018	**Primäre Endpunkte** • Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) **Sekundäre Endpunkte** • Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) • Einschlaflatenz (LPS) • Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) **Weitere präspezifizierte Endpunkte:** • Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) • Gesamtschlafdauer (TST) • Empfundene Schlafqualität (SDQ - VAS) • Schlafarchitektur • Schlafkontinuität • Empfundene Schlafkontinuität • Schlafeffizienz (definiert als 100 × [sTST / Zeit im Bett]) • Empfundene Schlafeffizienz (definiert als 100 × [sTST / Zeit im Bett]) • Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) • Empfundene Leistung am nächsten Tag

	(SDQ - VAS) **Pharmakokinetik** **Nebenwirkungen** • Unerwünschte Ereignisse (UE) – Gesamtraten sowie nach PT und SOC • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (sUE) • Therapieabbruch wegen UEs • AESI • Veränderung der Vitalparameter • Veränderung des Körpergewichts • Auffälligkeiten und Veränderungen im EKG • Auffälligkeiten und Veränderungen in den Laborparametern • Rebound-Insomnie • Entzugserscheinungen (BWSQ) • Krankheitssymptomatik (KSS, DSST, SDS) • Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten (C-SSRS)

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ID-078A301	Randomisiert, Placebo kontrolliert, Phase III, verblindet, multizentrisch	Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung nach den Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) ISI-Wert (Insomnia Severity Index) ≥ 15	**Daridorexant 50 mg: n = 310** **Optimierte Versorgung*: n = 310** *Daridorexant 25 mg[b]: n = 310*	Auf eine Screening-Phase von sieben bis 18 Tagen, folgte eine 13- bis 24-tägige einfach verblindete Einführungsphase mit zwei PSG-Nächten nachdem die Studienteil-nehmenden mindestens sieben tägliche SDQ-Einträge eingetragen hatten, eine 84-tägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach verblindete Placebo-Phase von 7 Tagen und einer 30-tägigen Sicherheits-beobachtungsphase.	International, multizentrisch (51 Prüfzentren in sieben Ländern: Dänemark, Deutschland, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien und USA) Beginn der Studie (Rekrutierung): Juni 2018 Erste Patienten-aufnahme: 04. Juni 2018 Studienende: 25. Februar 2020	**Primäre Endpunkte** • Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) • Einschlaflatenz (LPS) **Sekundäre Endpunkte** • Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) • Tagesschläfrigkeit, wie mittels IDSIQ-Symptomskala gemessen **Weitere präspezifizierte Endpunkte** • Gesamtschlafdauer (TST) • Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) • Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) • Wachheit/Kognition, Stimmung und Gesamtwert zur Tagesaktivität, wie mittels IDSIQ-Symptomskalen gemessen, sowie 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität • Veränderung des WASO-Wertes • Veränderung der Schlafqualität, der Schlaftiefe, der Wachsamkeit am Tag und der Leistungsfähigkeit am Tag • Veränderung der Schlafarchitektur • Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI)

	• Veränderung der Anzahl der Aufwachvorgänge • Veränderung der Schlafeffizienz • Veränderung des PGA-S-Werts • Veränderung des PGI-C-Werts • Veränderung des PGI-S-Werts **Pharmakokinetik** **Nebenwirkungen** • Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten sowie nach PT und SOC • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UEs (sUE) • Therapieabbruch wegen UEs • AESI • Veränderung der Vitalparameter • Veränderung des Körpergewichts • Auffälligkeiten und Veränderungen im EKG • Auffälligkeiten und Veränderungen in den Laborparametern • Rebound-Insomnie • Entzugserscheinungen (BWSQ) • Krankheitssymptomatik (KSS, Coding Sub-Test, SDS) • Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten (C-SSRS)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ID-078A303	Randomisiert, Placebo kontrolliert, Phase III, verblindet, multizentrisch	Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung nach den Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) ISI-Wert (Insomnia Severity Index) ≥ 15	**Aus Studie 301: n = 392** Aus Studie 302: n = 414** **Daridorexant 50 mg: n = 137** **Optimierte Versorgung*: n = 128** *Daridorexant 10 mg[c]: n = 142* *Daridorexant 25 mg[c]: n = 270* *Ex-Placebo[c]/ Daridorexant 25 mg[d]: n = 127*	Auf die Randomisierung der Studienteil-nehmenden, folgte eine 40-wöchige, doppeltverblindete Behandlungsphase und eine 30-tägige Follow-up Phase mit einer einfach verblindeten Placebo-Phase und einer unverblindeten Sicherheitsbeobach-tungsphase.	International, multizentrisch (94 Prüfzentren in 14 Ländern: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Ungarn und USA) Beginn der Studie (Rekrutierung): 09. Oktober 2018 Studienende: 22. Februar 2021	**Nebenwirkungen** • Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten sowie nach PT und SOC • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UEs (sUE) • Therapieabbruch wegen UEs • AESI • Veränderung der Vitalparameter • Veränderung des Körpergewichts • Auffälligkeiten und Veränderungen im EKG • Auffälligkeiten und Veränderungen in den Laborparametern • Rebound-Insomnie • Entzugserscheinungen (BWSQ) • Krankheitssymptomatik (KSS, Coding Sub-Test, SDS) • Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten (C-SSRS) **Sonstige präspezifizierte Endpunkte** • Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) • Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) • Empfundene Gesamtdauer der

	Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) • Wachheit/Kognition, Stimmung, Tagesschläfrigkeit und Gesamtwert zur Tagesaktivität, wie mittels IDSIQ-Symptomskalen gemessen, sowie 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität • Empfundene Leistung am nächsten Tag (SDQ - VAS) • Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) • Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der selbstberichteten Wachphasen • Veränderung des PGA-S-Werts • Veränderung des PGI-C-Werts

* Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit, operationalisiert als Placebo

** umfasst 2 Studienteilnehmende mit ungültigen ICFs. Beide Studienteilnehmende hatten das ICF für die Teilnahme an der Studie 303 bei Besuch 1 der Studie 302 unterzeichnet; dieser Fehler wurde erst nach Schließung der Datenbank entdeckt und die Dateneingabe wurde nicht nachträglich korrigiert. Keiner der Studienteilnehmer wurde in die Studie 303 aufgenommen, und beide Teilnehmer schlossen die 30-tägige Sicherheitsbeobachtungsphase in der Studie 302 gemäß dem Protokoll ab.

a: In der Studie AC-078A201 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

b: In der Studie ID-078A301 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

c: Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Optimierte Versorgung (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Optimierte Versorgung (Placebo) – Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Optimierte Versorgung (Placebo) – Arm vor Studieneinschluss in Studie 303 vorliegen. Studienteilnehmende aus Studie 303, die von Placebo nach 25 mg re-randomisiert wurden, sind nicht teil der Analyse im vorliegenden Dossier.

d: In der Studie ID-078A303 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 10 mg und 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

AESI: Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (engl. adverse event of special interest); BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und - verhalten der Columbia Universität (engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale); DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); EKG: Elektrokardiogramm; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); ISI: Insomnia Severity Index; KSS: Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden (engl. Karolinska Sleepiness Scale); LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); n: Anzahl der Studienteilnehmenden PGA: Globale Bewertung durch den Patienten (engl. Patient global assessment); PT: bevorzugter Begriff (engl. preferred Term); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Daridorexant**	**Zolpidem**	**Optimierte Versorgung**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
AC-078A201	Daridorexant, 50-mg-Tablette, 1-mal täglich	Zolpidem, 10-mg-Tablette, einmal täglich	Placebo, 1-mal täglich	Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt; eine CBT-I war während der Studiendauer nicht verfügbar
ID-078A301	50 mg Daridorexant, 1-mal täglich	-	Placebo, 1-mal täglich	Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden durchgeführt; eine KVT-I konnte nach Studienbeginn fortgeführt werden, wenn diese bereits vor Einschluss in die Studie eingeleitet worden war.
ID-078A303	50 mg Daridorexant, 1-mal täglich	-	Placebo, 1-mal täglich	Maßnahmen zur Schlafhygiene wurden durchgeführt; eine KVT-I konnte nach Studienbeginn fortgeführt werden, wenn diese bereits vor Einschluss in die Studie eingeleitet worden war.
KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie Insomnie; mg: Milligramm				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 201 (AC-078A201) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018a)						
	Daridorexant 50 mg n = 61	**Zolpidem 10 mg n = 60**	**Placebo n = 60**	***Dari-dorexant 5 mg[a] n = 60***	***Dari-dorexant 10 mg[a] n = 58***	***Dari-dorexant 25 mg[a] n = 60***
Geschlecht (n (%))						
Männlich	22 (36,1)	22 (36,7)	22 (36,7)	*22 (36,7)*	*20 (34,5)*	*21 (35,0)*
Weiblich	39 (63,9)	38 (63,3)	38 (63,3)	*38 (63,3)*	*38 (65,5)*	*39 (65,0)*
Alter (in Jahren)						
n	61	60	60	*60*	*58*	*60*
Durchschnitt	45,0	43,7	45,7	*42,4*	*45,2*	*46,4*
SD	11,5	111,8	10,4	*11,4*	*10,9*	*11,9*
Median	46	43	48	*41*	*48*	*48*
Q1; Q3	37; 55	34; 54	38; 53	*34; 52*	*36; 53*	*40; 55*
Min.; Max.	18; 63	23; 61	23; 64	*22; 64*	*21; 63*	*18; 64*
BMI (kg/m^2)						
n	61	60	60	*60*	*58*	*60*
Durchschnitt	24,49	26,00	25,39	*24,91*	*25,36*	*24,89*
SD	2,90	3,46	3,31	*3,18*	*3,43*	*3,30*
Median	24,2	26,3	25,4	*25,6*	*24,8*	*24,6*
Q1; Q3	22,5; 26,7	23,5; 28,8	22,3; 28,1	*22,4; 26,9*	*22,3; 28,7*	*22,2; 27,3*
Min.; Max.	18,8; 30,8	18,8; 31,8	19,5; 32,0	*20,0; 31,7*	*19,8; 31,8*	*19,1; 31,8*
Herkunft (n (%))						
Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtig aus Alaska	0	0	0	*0*	*0*	*0*
Asiatischstämmig	0	0	1 (1,7)	*0*	*0*	*0*
Afroamerikaner	5 (8,2)	6 (10,0)	7 (11,7)	*5 (8,3)*	*8 (13,8)*	*4 (6,7)*
Gebürtig aus Hawaii oder einer anderen pazifischen Insel	0	0	0	*0*	*1*	*0*
Kaukasisch	56 (91,8)	54 (90)	52 (86,7)	*54 (90,0)*	*49 (54,5)*	*56 (93,3)*
Andere	0	0	0	*1(1,7)*	*0*	*0*

	Daridorexant 50 mg n = 61	**Zolpidem 10 mg n = 60**	**Placebo n = 60**	***Daridorexant 5 mg[a] n = 60***	***Daridorexant 10 mg[a] n = 58***	***Daridorexant 25 mg[a] n = 60***
Ethnie n (%)						
Latein-amerikanisch	5 (8,2)	4 (6,7)	9 (15,0)	*9 (15,0)*	*3 (5,2)*	*9 (15,0)*
Nicht-latein-amerikanisch	56 (91,8)	56 (93,3)	51 (85,0)	*51 (85,0)*	*54 (93,1)*	*51 (85,0)*
Fehlend	0	0	0	*0*	*1 (1,7)*	*0*

Studie 301 (ID-078A301) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020a)

	Daridorexant 50 mg n = 310	**Placebo n = 310**	***Daridorexant 25 mg[a] n = 310***
Alter (in Jahren)			
n	310	310	*310*
Durchschnitt (SD)	55,5 (15,3)	55,1 (15,4)	*55,8 (15,3)*
Median (Min; Max)	58 (21; 86)	58 (19; 83)	*59 (18;88))*
Q1; Q3	44; 68	44; 68	*46; 68*
Alter (in Jahren) [n (%)]			
n	310	310	*310*
< 18	0	0	*0*
18 ≤ 65	189 (61,0)	188 (60,6)	*189 (61,0)*
65 ≤ 75	102 (32,9)	105 (33,9)	*103 (33,2)*
75 ≤ 85	18 (5,8)	17 (5,5)	*16 (5,2)*
≥ 85	1 (0,3)	0	*2 (0,6)*
Altersschichtung (in Jahren) [n (%)]			
n	310	310	*310*
< 65	189 (61,0)	188 (60,6)	*189 (61,0)*
≥ 65	121 (39,0)	122 (39,4)	*121 (39,0)*
Geschlecht [n (%)]			
n	310	310	*310*
Männlich	111 (35,8)	100 (32,3)	*95 (30,6)*
Weiblich	199 (64,2)	210 (67,7)	*215 (69,4)*

	Daridorexant 50 mg n = 310	**Placebo n = 310**	***Daridorexant 25 mg[a] n = 310***
Herkunft [n (%)]			
n	310	310	*310*
Afroamerikaner	30 (9,7)	28 (9,0)	*19 (6,1)*
Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtig aus Alaska	1 (0,3)	0	*0*
Gebürtig aus Hawaii oder einer anderen pazifischen Insel	1 (0,3)	0	*1 (0,3)*
Asiatisch stämmig	4 (1,3)	2 (0,6)	*3 (1,0)*
Kaukasisch	274 (88,4)	278 (89,7)	*287 (92,6)*
Andere	0	2 (0,6)	*0*
Ethnie [n (%)]			
n	310	310	*310*
Lateinamerikanisch	44 (14,2)	51 (16,5)	*51 (16,5)*
Nicht-lateinamerikanisch	265 (85,5)	259 (83,5)	*259 (83,5)*
Unbekannt	1 (0,3)	0	*0*
Body-Mass-Index (kg/m^2)			
n	310	310	*310*
Durchschnitt (SD)	26,273 (4,275)	26,428 (4,118)	*26,645 (4,357)*
Median (Min.; Max.)	25,69 (18,96; 39,63)	29,98 (18,62; 29,02)	*26,14 (18,68; 38,98)*
Q1; Q3	23,11; 28,69	23,40; 29,07	*23,51; 29,50*
Body-Mass-Index (kg/m^2) [n (%)]			
n	310	310	*310*
< 25,0	127 (41,0)	118 (38,1)	*122 (39,4)*
25,0 ≤ 30,0	128 (41,3)	135 (43,5)	*125 (40,3)*
> 30,0	55 (17,7)	57 (18,4)	*63 (20,3)*

	Daridorexant 50 mg n = 310	**Placebo n = 310**	***Daridorexant 25 mg[a] n = 310***
Region [n (%)]			
n	310	310	*310*
Vereinigte Staaten (USA)	97 (31,3)	104 (33,5)	*99 (31,9)*
Andere Staaten (Nicht USA)	213 (68,7)	206 (66,5)	*211 (68,1)*

a: In den Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

n: Anzahl der Studienteilnehmenden in der Analysepopulation; BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; m^2: Quadratmeter; SD: Standardabweichung; Q1/Q3: unteres/oberes Quartil

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studienpopulationen

Die für die Fragestellung A1 herangezogene Studie 201 umfasst Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von 18 bis 64 Jahren. Für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von ≥ 65 Jahren wird neben der Darstellung der Evidenz der Studie 301 ein Evidenztransfer durchgeführt. Die Studien 201, 301 und 303 umfassen die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Erwachsene, die die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), für eine Chronische Insomnische Störung erfüllen und einen Insomnia Severity Index (ISI) von mindestens 15 aufweisen. Die Teilnehmenden der Studie mussten nach eigenen Angaben

- einen verzögerten Schlafbeginn (LSO) ≥ 30 Minuten,
- eine empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) ≥ 30 Minuten,

- eine empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) ≤ 6,5 Stunden in mindestens drei von sieben aufeinanderfolgenden Nächten und
- eine Zubettgehzeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr aufweisen.

Studienübergreifende Endpunkte

Die in Abschnitt 4.2.5.2 in Tabelle 4-4 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien 201 und 301 komplett oder teilweise erhoben. Es werden nur die Ergebnisse für den im vorliegenden Modul 4A zutreffenden Behandlungszeitraum von 28 Tagen (1 Monat) (Wirkung) bzw. 28 Tage (1 Monat) (+1) (Sicherheit) und für die Dosierung von Daridorexant 50 mg dargestellt. Die Ergebnisse aus Studie 301 mit 303 (Woche 5 bis Woche 52) werden für die Dossier-relevanten Teilpopulationen ergänzend für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Die Beschreibung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2, im Folgenden wird dargestellt, wie diese Endpunkte in den Studien erhoben wurden. Weitere Informationen zur Operationalisierung sind in den jeweiligen Endpunkt-Abschnitten unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)

In Studie 201 wurde der ISI von den Studienteilnehmenden zu Studienbeginn bei Visite 1 und am Ende der doppelblinden Behandlung bei Visite 5 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die Veränderung des ISI-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 1) bis zum zweiten Morgen von Visite 5 (Tag 30) wird zusammen mit den absoluten Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten zusammengefasst.

In Studie 301 wurde der ISI von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 3, 6 und 8 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die Veränderung des ISI-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 3) bis nach 4 Wochen (Visite 6, Tag 29) wird zusammen mit den absoluten Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten zusammengefasst.

Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)

In Studie 201 wurde die SDS von den Studienteilnehmenden jeden Morgen nach einer PSG-Nacht ca. 30-60 Minuten nach dem Einschalten des Lichts bei Visite 2, 3, 4 und 5 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die Veränderung des SDS-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Mittelwert der beiden morgendlichen PSG-Bewertungen bei Visite 2, Run-In-Periode) bis zu Woche 2 und 4 wird zusammengefasst. Die absoluten Werte werden ebenfalls zusammengefasst.

In Studie 301 wurde die SDS von den Studienteilnehmenden jeden Morgen nach einer PSG-Nacht ca. 30-60 Minuten nach dem Einschalten des Lichts bei Visite 3, 6, 8 und 9 auf ihrem

Tablet-Computer ausgefüllt. Die Veränderung des SDS-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 3) bis nach 4 Wochen (Visite 6) wird zusammengefasst. Die absoluten Werte werden ebenfalls zusammengefasst.

Die drei Werte für die Lebensbereiche werden zu einem Gesamtmaß für die globale Funktionsbeeinträchtigung addiert, das von 0 (nicht beeinträchtigt) bis 30 (stark beeinträchtigt) reicht.

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)

In Studie 201 wurde der SDQ den Studienteilnehmenden bei Visite 1 zur Verfügung gestellt und sollte jeden Tag zu Hause und am Studienstandort bis Visite 6 ausgefüllt werden. Während der Screening-Phase sollte die Antwort der Studienteilnehmenden auf die Schlaftagebuchfrage "Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen?" in mindestens 50 % der Nächte im Zeitfenster von 21:30 bis 00:30 Uhr liegen, und der Median dieser Werte, definiert als die übliche Schlafenszeit (die zur Festlegung der gewohnten Schlafenszeit verwendet wird), sollte ebenfalls im selben Zeitfenster liegen. Die reguläre Schlafenszeit des Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (d. h. die Zeit zwischen der Frage "Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen?" und der Frage "Wann sind Sie heute Morgen aufgestanden?") sollte in mindestens 50 % der Nächte im Zeitfenster von 6 bis 9 Stunden liegen.

Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die Wachheit am Tag, Schlaftiefe, Tagesaktivität und Schlafqualität beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.

In Studie 301 wurde der SDQ den Studienteilnehmenden bei Visite 1 ausgehändigt und musste vom Screening (Visite 1) bis zum Ende der Placebo-Phase (Visite 10) täglich ausgefüllt werden. Die Antwort der Studienteilnehmenden auf die Schlaftagebuch-Frage "Um wie viel Uhr sind Sie ins Bett gegangen?" sollte in mindestens 50 % der Nächte zwischen den Visiten 2 und 3 im Zeitfenster von 21:30 bis 00:30 liegen. Der Median der Werte, die in dieses Zeitfenster fielen, wurde als übliche Bettzeit definiert und zur Festlegung der gewohnten Bettzeit verwendet. Es wurde erwartet, dass die übliche Schlafenszeit (d. h. die Zeit zwischen "Wann sind Sie ins Bett gegangen?" und "Wann haben Sie das Bett verlassen?") für mindestens 50 % der Nächte zwischen den Visiten 2 und 3 im Zeitfenster von 6 bis 9 Uhr liegt.

Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die Wachheit am Tag, Schlaftiefe, Tagesaktivität und Schlafqualität beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.

Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)

In Studie 201 wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn vom Ausgangswert [Baseline war der Mittelwert der Screening-Schlaftagebucheinträge zu Hause zwischen Visite 2 und Visite 3 über sieben aufeinanderfolgende Tage] bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt.

In Studie 301 wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn vom Ausgangswert [Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt.

Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)

In den Studien 201 und 301 wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtschlafdauer vom Ausgangswert bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt. Zusätzlich wird der Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die in den Wochen 1, 2, 3 und 4 den Schwellenwert einer für sie signifikanten Veränderung der Schlafdauer um 55 Minuten pro Nacht erreichten, ermittelt (Responder-Analyse). RD, RR und OR werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet.

Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

In Studie 201 wird die Veränderung des Mittelwerts des empfundenen verzögerten Schlafbeginns vom Ausgangswert (Mittelwert der 2 PSG-Nächte während der Startphase bei Visite 2) bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 (4. Woche war der Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen zu Hause über die sieben aufeinanderfolgenden Tage unmittelbar vor der PSG bei Visite 5) ermittelt.

In Studie 301 wird die Veränderung des Mittelwerts des empfundenen verzögerten Schlafbeginns vom Ausgangswert (Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden) bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 (Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden) ermittelt.

Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen

Die folgenden drei globalen Symptommessungen wurden als Anker für die Validierung des IDSIQ verwendet (Phillips-Beyer et al., 2022b) und werden daher im Ergebnisteil nicht berichtet.

Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S)

Der *Patient Global Assessment of Disease Severity* (PGA-S) ist eine Ein-Item-Messung, mit der der Schweregrad der Tagessymptome und der Auswirkungen der Schlaflosigkeit in den letzten sieben Tagen auf einer 6-Punkte-Skala von "keine" bis "sehr schwer" bewertet wird.

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Der *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S) ist eine weitere Einzelmessung, die den Schweregrad der nächtlichen Schlaflosigkeitssymptome in den letzten sieben Nächten auf einer 4-Punkte-Skala von "keine" bis "schwer" bewertet.

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Der *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) bewertet Veränderungen des Schweregrads sowohl der nächtlichen Schlaflosigkeitssymptome in den letzten sieben Nächten als auch der Tagesmüdigkeit und der Auswirkungen der Schlaflosigkeit in den letzten sieben Tagen. Beim PGI-C wurden die Veränderungen des Schweregrads auf einer 7-Punkte-Skala von "sehr viel besser" bis "sehr viel schlechter" im Vergleich zu der Woche vor Behandlungsbeginn bewertet.

IDSIQ

In Studie 301 wurde der Fragebogen IDSIQ von den Studienteilnehmenden ohne Eingaben oder Eingriffe des Studienpersonals jeden Abend vor dem abendlichen SDQ auf dem Tablet-Computer ausgefüllt. Der zeitliche Verlauf war vom Screening (Visite 1) bis zum Ende der Behandlung (Visite 10). Es werden die Änderungen der Werte für die Tagesaktivität (gemessen mittels IDSIQ-Gesamtwert), die Symptome Aufmerksamkeit/Kognition (gemessen mit der Symptomskala zu Wachsamkeit/Kognition des IDSIQ), Stimmung (gemessen mit der Symptomskala zur Stimmung des IDSIQ) und Tagesschläfrigkeit (gemessen mit der Symptomskala zur Tagesschläfrigkeit des IDSIQ), sowie die individuellen Zustandsbeschreibungen (wie mittels Einzelfragen zur Tagesaktivität gemessen) vom Ausgangswert [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt.

Zusätzlich wird der Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die nach 4 Wochen eine klinisch bedeutsame Verbesserung des IDSIQ-Gesamtwerts von ≥ 17 Punkten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition von ≥ 9 Punkten sowie eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskalen Stimmung und Tagesschläfrigkeit von ≥ 4 Punkten erreichten, ermittelt.

Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung als Responder eingestuft werden, wenn sie die gemäß IQWIG-Methodenhandbuch gültigen Schwellenwerte einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 15 % erreichen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen (IQWIG), 2022) (siehe Abschnitt 4.2.5.4, Ergebnisdarstellung in Anhang 4-G).

Morbidität – Klinische Endpunkte

Anhand von Polysomnographie (PSG)-Daten wurden in den Studien 201 und 301 Schlafparameter klinisch erhoben, wie die Gesamtschlafdauer (TST), die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaflatenz (LPS).

Die PSG-Aufzeichnungen wurden von schlaflabortechnischen Fachpersonen durchgeführt, die mit den Aufzeichnungstechniken vertraut waren. Die Qualität der PSG-Aufzeichnungen wurde laufend überwacht und qualitätsgesichert. Die Ausbildung und Erfahrung der schlaflabortechnischen Fachpersonen sowie die studienspezifische Schulung wurden in jedem Studienzentrum dokumentiert. Die Standorte sowie die jeweiligen prüfärztlichen Fachpersonen, die an der Studie teilnahmen, wurden von dem beauftragten Forschungsinstitut (engl. *contract research organization*, CRO) zertifiziert. Die Bedingungen im Zentrum ermöglichten eine ungestörte Umgebung und PSG-Aufzeichnungen. Die Schlaflaborumgebungen entsprachen den Richtlinien für Zentren für Schlafstörungen (American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2022).

Die Startzeit der ersten PSG-Aufzeichnung wurde als gewohnte Schlafenszeit angesehen und während der gesamten Studie konstant gehalten (± 15 Minuten). Den Zentren wurde geraten, die „gewohnte Schlafenszeit“ während der gesamten Studie beizubehalten. Die Studienmedikation wurde 30 ± 5 Minuten vor Beginn der Aufzeichnung verabreicht. Die PSG-Aufzeichnung wurde nach 480 Minuten gestoppt, wenn 960 Epochen von 30 Sekunden aufgezeichnet worden waren.

Während der PSG-Aufzeichnungen wurden die Studienteilnehmenden gebeten, im Bett und mit dem Aufzeichnungsgerät verbunden zu bleiben. Wenn Studienteilnehmende jedoch auf die Toilette gehen mussten, konnten sie dies tun, wurden vom Aufzeichnungsgerät getrennt und bei ihrer Rückkehr so schnell wie möglich wieder angeschlossen. Die Zeit, in der Studienteilnehmende nicht angeschlossen waren, wurde als Wachzeit gewertet. Alternativ dazu wurden Urinflaschen oder Bettpfannen zur Verfügung gestellt. Studienteilnehmenden war es nicht erlaubt, kognitiven Tätigkeiten (z. B. Lesen oder Radiohören) nachzugehen, und es wurde empfohlen, keine Uhr zu tragen und keinen Zugang zu einer Uhr zu haben. Die Lichter blieben ausgeschaltet, bis die 480-minütige Aufzeichnung beendet war. Nach Beendigung der Aufzeichnung wurde das Licht wieder eingeschaltet, die Studienteilnehmenden wurden in der Wachphase geweckt und aufgefordert, die morgendlichen Untersuchungen durchzuführen.

Die Zentren waren verpflichtet, die PSG-Daten an das für die zentrale Auswertung zuständige CRO zu übermitteln. Während der Screening-Phase mussten die PSG-Daten, die offensichtlich nicht den Kriterien bei der ersten PSG-Erhebung bei Visite 3 entsprachen (Abweichung um mehr als 10 % vom Protokollbereich), nicht zur zentralen Auswertung geschickt werden. Wenn eine PSG-Nacht aus irgendeinem Grund nicht ausgewertet werden konnte, setzte sich das Zentrum mit dem für dieses zuständige Mitglied des lokalen Studienteams in Verbindung, um

weitere Anweisungen zu erhalten. Nach Visite 3 wertete die CRO die PSG-Daten der ersten PSG und der Visite 3 sofort nach Erhalt aus. Diese PSG-Daten wurden zentral von einer unabhängigen Fachperson der CRO, die nicht an der Studie beteiligt war, ausgewertet und der Wert ermittelt.

Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep, LPS)

Die LPS ist die Zeit (Minuten) vom Beginn der PSG-Aufzeichnung (Licht aus) bis zum Beginn der ersten kontinuierlichen 20 Epochen der PSG-Aufzeichnung (d. h. 10 Minuten), die als nicht wach gewertet werden, d. h. Epochen der PSG-Aufzeichnung, die entweder als Schlafstadium eins (S1), Schlafstadium zwei (S2), Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf [SWS]) oder REM gewertet werden, wie durch PSG bestimmt.

In Studie 201 wird die Veränderung des Mittelwerts der Einschlaflatenz vom Ausgangswert [Mittelwert der beiden PSG-Nächte während des Einführungszeitraums (Visite 2)] bis zu Woche 2 und 4 ermittelt.

In Studie 301 wird die Veränderung des Mittelwerts der Einschlaflatenz vom Ausgangswert [Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 3] bis nach 4 Wochen [Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 6] ermittelt.

Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)

WASO ist definiert als die Zeit, die nach Beginn des Dauerschlafs als wach gewertet wird (Beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. 10 Minuten], die als nicht wach gewertet werden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet werden, bis zum Einschalten des Lichts), wie durch PSG bestimmt.

In Studie 201 wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Minuten) vom Ausgangswert [Mittelwert der beiden PSG-Nächte während der Einführungsphase (Visite 2)] bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt.

In Studie 301 wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Minuten) vom Ausgangswert (Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3) bis nach 4 Wochen ermittelt.

Zusätzlich wird in beiden Studien die Veränderung des WASO-Wertes zwischen dem Ausgangswert und nach 4 Wochen (Studie 201: nach 2 und 4 Wochen) stündlich für acht Stunden (WASOH1 bis WASOH8) bzw. in vier Quartilen (WASOQ1 bis WASOQ4) erhoben.

Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)

TST ist definiert als die gesamte Zeit, die als nicht wach vom Ausschalten des Lichts bis zum Einschalten des Lichts verbracht wird.

In Studie 201 wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtschlafdauer (Minuten) vom Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt.

In Studie 301 wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtschlafdauer (Minuten) vom Ausgangswert bis nach 4 Wochen ermittelt.

Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])

Die Schlafeffizienz (%) wird definiert als 100 × (TST [Minuten] / Gesamtzeit im Bett [Minuten]), wobei die Gesamtzeit im Bett während der PSG-Nächte auf 480 Minuten festgelegt wurde.

In Studie 201 wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Schlafeffizienz vom Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt.

In Studie 301 wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Schlafeffizienz vom Ausgangswert bis nach 4 Wochen ermittelt.

Nebenwirkungen

Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ)

In Studie 201 wurde der BWSQ von den Studienteilnehmenden bei Visite 2, 4, 5 (Tag 30) und 6 (Tag 31) auf ihrem Tablet-Computer selbst ausgefüllt. Der Fragebogen besteht aus 20 Fragen mit einer maximalen Punktzahl von 40, wobei in Studie 201 die Frage nach „Schütteln oder Zittern“ nicht auf dem Handgerät implementiert wurde. Somit ergab sich eine maximale Punktzahl von 38. Die Veränderungen im BWSQ-Gesamtwert und in den Einzelsymptomen werden von Visite 5 (am Morgen von Tag 29 auf Tag 30) bis Visite 6 (am Morgen von Tag 30 auf Tag 31) ermittelt.

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS

Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen

In Studie 201 wird die Veränderung des DSST-Gesamtwerts vom Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt. In Studie 301 wird die Veränderung des DSST-Gesamtwerts vom Ausgangswert bis nach 4 Wochen ermittelt.

VAS – Morgendliche Schläfrigkeit

In den Studien 201 und 301 werden die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die für die morgendliche Schläfrigkeit beurteilt wurde, zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

In Studie 201 begann der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit nach dem Ende der Behandlung (Tag 31) und dauerte mindestens 30 Tage (d. h. bis Tag 61). Nebenwirkungen, schwerwiegende Nebenwirkungen und das Ergebnis des Urin-Schwangerschaftstests wurden bei der 30-tägigen telefonischen Nachuntersuchung am Ende der Phase erfasst. Bei Teilnehmenden, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte der Sicherheitsnachuntersuchungsanruf 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments.

In Studie 301 und 303 begann der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit ab dem 1. Tag nach dem Ende der Placebo-Auslaufphase (nur für Teilnehmende in der Behandlungsabbruchgruppe: ab dem 1. Tag nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums bis zum letzten der 7 Tage nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums oder dem Datum von Visite 10) bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind); oder ab dem 1. Tag nach dem Ende der doppelblinden Studienphase bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die nicht in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind).

Für die Studien 201, 301 und 303 wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst:

- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem milden UE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem moderaten UE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem schweren UE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem SUE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben.

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Für die Studien 201, 301 und 303 wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UE), gegliedert nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), erfasst (Häufigkeitszahlen und Prozentsätze). Diskrepanzen hinsichtlich der Angaben zu SOC und den zugeordneten PT können daher rühren, dass bei den individuellen PT kein Studienarm über eine etwaige Mindestschwelle kommt, in Summe alle der SOC zugeordneten PT diese jedoch erreichen.

- Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt
- Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zehn Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung UND bei mindestens 1 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere unerwünschte Ereignisse (sUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten
- A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. *adverse events of special interest*, AESI)

UEs wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 kodiert.

Studie 201 (AC-078A201) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018a)

Studiendesign

Bei der Studie 201 (AC-078A201) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018a) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte internationale, multizentrische Dosis-Wirkungs-Studie der Phase II. In der Studie wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Studienmedikation (Daridorexant = ACT-541468) in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 25 mg oder 50 mg gegenüber zwei Vergleichsarmen (Zolpidem und einer optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit [Optimierte Versorgung], operationalisiert als Placebo) untersucht.

Studienpopulationen

In die Studie 201 wurden 181 Studienteilnehmende eingeschlossen, von denen 61 mit Daridorexant 50 mg versorgt wurden. Je 60 Studienteilnehmende wurden mit Zolpidem 10 mg versorgt oder erhielten eine Optimierte Versorgung, operationalisiert als Placebo. Über die weiteren 178 Studienteilnehmenden wird aufgrund einer nicht regulären Dosierung von Daridorexant (5 mg, 10 mg und 25 mg) nicht weiter berichtet. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-13 dargestellt.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Daridorexant (ACT-541468) auf die Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO), die klinisch mittels Polysomnographie (PSG) nach der Behandlung an Tag 1 und Tag 2 ermittelt wird. Der primäre klinische Endpunkt ist die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO). Sekundäre klinische Endpunkte sind die Einschlaflatenz (LPS), die empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) und der empfundene verzögerte Schlafbeginn (sLSO).

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmenden wurden im Randomisierungs-Verhältnis 1:1:1:1:1:1 einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Daridorexant (ACT-541468): Kapseln, 5 mg
- Daridorexant (ACT-541468): Kapseln, 10 mg
- Daridorexant (ACT-541468): Kapseln, 25 mg
- Daridorexant (ACT-541468): Kapseln, 50 mg
- Placebo: Das zu Daridorexant passende Placebo wurde vom Sponsor in Form von Kapseln geliefert, die mit der Studienmedikation identisch waren und mit denselben

Hilfsstoffen, aber ohne Daridorexant formuliert waren. Das zu Zolpidem passende Placebo wurde vom Sponsor in Form von Kapseln geliefert, die mit denselben Placebo-Hilfsstoffen gefüllt waren wie die Zolpidem-Kapseln, aber ohne den Wirkstoff Zolpidem.

- Zolpidem wurde vom Sponsor als Zolpidemtartrat in überkapselten Tabletten des handelsüblichen Medikaments Stilnox® zur einmal täglichen oralen Einnahme bereitgestellt. Jede Kapsel enthielt eine Tablette mit 10 mg Zolpidem und war mit einem Pulver aus Placebo-Hilfsstoffen gefüllt.

Während der Behandlungsphase erhielten die Studienteilnehmenden je nach Behandlungsarm

- Daridorexant 50 mg: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [2 (25 mg)]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebo-Kapseln [0].

- Placebo: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [0]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebo-Kapseln [2].

- Zolpidem: Anzahl der überkapselten Zolpidem 10 mg Kapseln [1]; Anzahl der zu überkapseltem Zolpidem passenden Placebo-Kapseln [1].

Am Abend einer PSG-Nacht (Visite 3, Visite 4 und Visite 5) wurden die Kapseln etwa 30 Minuten vor dem Ausschalten des Lichts (= gewohnte Schlafenszeit ± fünf Minuten) vor Ort eingenommen. Zu Hause (von Tag 3 bis Tag 14 und von Tag 17 bis Tag 27) wurden die Kapseln zur Schlafenszeit eingenommen.

Während der Auslaufphase (engl. *run-out-period*) wurden am Abend der PSG-Nacht bei Visite 6 etwa 30 Minuten vor dem Ausschalten des Lichts (= gewohnte Schlafenszeit ± fünf Minuten) zwei dem Aussehen nach zu Daridorexant passende Placebo-Kapseln eingenommen.

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie begann mit der Rekrutierung der ersten Studienteilnehmenden am 06. Januar 2014, das Ende der Studie war – gemäß Prüfplan - der 28. März 2018. Auf eine Screening-Phase von 14 bis 28 Tagen, einschließlich einer einfach verblindeten Einführungsphase, folgte eine 29 ± zweitägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach verblindete Placebo-Auslaufphase von einem Tag und eine 30-tägige Sicherheitsbeobachtungsphase.

Studie 301 (ID-078A301) (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020a)

Studiendesign

Bei der Studie 301 (ID-078A301) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Hierbei wird der Wirkstoff Daridorexant (25 mg und 50 mg) einer optimierten nicht-medikamentösen

Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (Optimierte Versorgung, operationalisiert als Placebo) als zVT gegenübergestellt.

Studienpopulation

In die Studie 301 wurden 930 Studienteilnehmende eingeschlossen, von denen 310 mit Daridorexant 50 mg versorgt wurden. Ebenfalls 310 Studienteilnehmende erhielten eine Optimierte Versorgung, operationalisiert als Placebo. Über die weiteren 310 Studienteilnehmenden wird aufgrund der nicht regulären, da nur in definierten Ausnahmefällen nach klinischer Einschätzung anzuwendender, Dosierung von 25 mg nicht weiter berichtet. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-13 dargestellt.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung ist die Bewertung der Wirksamkeit von 50 mg Daridorexant auf klinische Schlafparameter mit den Endpunkten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und Einschlaflatenz (LPS). Das sekundäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von 50 mg Daridorexant auf selbstberichtete Schlafparameter mit den Endpunkten empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) und Tagesaktivität, wie mittels IDSIQ-Symptomskala gemessen. Ein weiteres Ziel der Studie ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung während der Behandlung und nach Absetzen der Studienmedikation.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmenden wurden nach im Randomisierungs-Verhältnis 1:1:1 einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:

- Daridorexant (ACT-541468): Filmtabletten, 25 mg
- Daridorexant (ACT-541468): Filmtabletten, 50 mg
- Placebo: Das zu Daridorexant passende Placebo wurde vom Sponsor in Form von Filmtabletten geliefert, die mit der Studienmedikation identisch waren und mit denselben Hilfsstoffen, aber ohne Daridorexant formuliert waren.

Daridorexant (ACT-541468) oder ein entsprechendes Placebo wurden als Filmtabletten einmal täglich am Abend während der doppelt verblindeten Behandlungsphase oral verabreicht. Das zu Daridorexant äquivalente Placebo wurde auch während der Ein- und Auslaufphase verabreicht. Zu Hause wurde die Studienbehandlung vor dem Schlafengehen eingenommen, um die Gewohnheiten bei der Einnahme von Arzneimitteln im wirklichen Leben nachzuahmen. Bei den Visiten vor Ort wurde die Studienbehandlung mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit und etwa 30 Minuten (± 5 Minuten) vor dem Ausschalten des Lichts verabreicht, um eine potenzielle Verzögerung der Wirkung von Daridorexant zu vermeiden, wenn es mit dem Essen verabreicht wurde, was objektive Endpunkte hätte verfälschen können.

Daridorexant wurde von Idorsia als Filmtabletten in einer Stärke von 50 mg bereitgestellt. Das zu Daridorexant äquivalente Placebo wurde von Idorsia als identische Tabletten, mit denselben inaktiven Bestandteilen (Hilfsstoffen), geliefert. Dosisanpassungen der Studienbehandlung waren nicht zulässig.

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie begann mit der Rekrutierung der ersten Studienteilnehmenden am 04. Juni 2018, das Ende der Studie war – gemäß Prüfplan – der 25. März 2020. Auf eine Screening-Phase von 7 bis 18 Tagen folgte eine 13- bis 24-tägige einfach-verblindete Einführungsphase (Visite 2 bis zur Randomisierung bei Visite 4). Bei Visite 2 begannen die Studienteilnehmenden mit einer einfach verblindeten Placebobehandlung, die von Visite 2 bis Visite 4 täglich am Abend eingenommen wurde. Visite 3 bestand aus 2 PSG-Nächten und wurde durchgeführt, sobald die Studienteilnehmer nach Visite 2 mindestens 7 tägliche SDQ-Einträge gemacht hatten. Es folgten eine 84-tägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach-verblindete Placebo-Auslaufphase von 7 Tagen und eine 30-tägige Sicherheitsbeobachtungsphase. Die Studie wurde gemäß Prüfplan beendet.

ID-078A303 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2021a)

Studiendesign

Bei der Studie 303 (ID-078A303) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte internationale, multizentrische Nachbeobachtungsstudie der Phase III zu den Studien 301 und ID-078A302 (Studie 302). Studie 302 wird im vorliegenden Dossier aufgrund der nicht regulären, da nur in definierten Ausnahmefällen nach klinischer Einschätzung anzuwendender, Dosierung von 25 mg nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studienpopulationen

Von den 804 Studienteilnehmenden der Studie 303, wurden 137 mit Daridorexant 50 mg sowie 128 mit einer Optimierten Versorgung (Placebo) behandelt Über die weiteren 539 Studienteilnehmenden wird aufgrund der initialen Randomisierung in Studie 302 (ID-078A302) (nicht reguläre Dosierung der Daridorexant-Arme) nicht weiter berichtet.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von 50 mg Daridorexant bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung. Dazu wurden Unerwünschte Ereignisse sowie Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) nach Beurteilung durch den unabhängigen Sicherheitsausschuss (ISB) erhoben.

Weitere, explorative Zielkriterien der Studie umfassen Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von 50 mg Daridorexant auf selbstberichtete Schlafparameter (unter Verwendung

des SDQ) und die Tagesaktivität (unter Verwendung des IDSIQ) bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung während einer Langzeitbehandlung.

Intervention und Vergleichstherapie

Studienteilnehmende, die in den Studien 301 und 302 den Daridorexant-Armen zugeteilt worden waren, erhielten in der Erweiterungsstudie 303 die gleiche Dosis. Studienteilnehmende, die in den Studien 301 oder 302 dem Placebo-Arm zugeteilt worden waren, wurden in der Nachbeobachtungsstudie erneut randomisiert und erhielten entweder Placebo oder Daridorexant 25 mg in einem Verhältnis von 1:1. Im vorliegenden Dossier werden daher nur die Ergebnisse für die Studienteilnehmenden berichtet, die initial in Studie 301 in den Daridorexant 50 mg, oder den Placebo-Arm (re-) rekrutiert worden waren und bis Studienende die ursprüngliche Medikation erhalten hatten:

- Daridorexant (ACT-541468): Filmtabletten, 50 mg (n = 137)
- Placebo: Das zu Daridorexant passende Placebo wurde vom Sponsor in Form von Filmtabletten geliefert, die mit der Studienmedikation identisch waren und mit denselben Hilfsstoffen, aber ohne Daridorexant formuliert waren (n = 57).

Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, die an Studie 302 teilgenommen hatten und dort in den Placebo-Arm randomisiert worden waren, werden in die hier vorgelegte Analyse nicht einbezogen. Die Zuteilung zur Behandlung wurde nach Alter in zwei Kategorien stratifiziert: < 65 und ≥ 65 Jahre (basierend auf dem Alter bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302).

Daridorexant (ACT-541468) 50 mg oder ein entsprechendes Placebo wurden als Filmtabletten einmal täglich zur Schlafenszeit während der doppelt-verblindeten Behandlungsphase oral verabreicht. Datum und Uhrzeit der Behandlungseinnahme wurden von den Studienteilnehmenden in der letzten Woche jeder aufeinanderfolgenden 4-wöchigen Periode, während der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (die erste 4-wöchige Periode begann an Tag 1 nach der Randomisierung der Studienteilnehmenden bei Visite 1) und täglich während der Placebo-Run-Out-Periode im SDQ erfasst. Daridorexant wurde von Idorsia als Filmtabletten in einer Stärke von 50 mg bereitgestellt. Das zu Daridorexant äquivalente Placebo wurde von Idorsia als identische Filmtabletten, mit denselben inaktiven Bestandteilen (Hilfsstoffen), geliefert. Dosisanpassungen der Studienbehandlung waren nicht zulässig.

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie begann mit der Rekrutierung des ersten Studienteilnehmenden am 09. Oktober 2018. Die Studie endete mit der letzten Visite des letzten Studienteilnehmenden am 22. Februar 2021. Auf die Randomisierung der Studienteilnehmenden folgte eine 40-wöchige, doppelt-verblindete Behandlungsphase und eine 30-tägige Follow-up-Phase mit einer einfach-verblindeten Placebo-Auslaufphase und einer unverblindeten Sicherheitsbeobachtungsphase.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmenden, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AC-078A201	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A303	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in den Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In diesen verblindeten Studien waren Studienteilnehmende und prüfärztliche Fachpersonen gegenüber der Behandlung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität[a]**	**Morbidität[b]**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität[c]**	**Nebenwirkungen[d]**
AC-078A201	ja	ja	nein	ja
ID-078A301	ja	ja	nein	ja
ID-078A303	ja	ja	nein	ja

a: Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen

b: Morbidität: Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI); Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS); Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS); empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO); empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST); empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO); Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen; Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS); Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO); Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST); Schlafeffizienz (definiert als 100 × [sTST / Zeit im Bett])

c: Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten für die Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 vor.

d: Nebenwirkungen: Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ); Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS; Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten; Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
AC-078A201	Jedes unerwünschte Ereignis oder jede unerwünschte Reaktion, die zum Tod führte.
ID-078A301	Jedes unerwünschte Ereignis oder jede unerwünschte Reaktion, die zum Tod führte.
ID-078A303	Jedes unerwünschte Ereignis oder jede unerwünschte Reaktion, die zum Tod führte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AC-078A201	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ID-078A303	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Mortalität (auf Basis der unerwünschten Ereignisse) in den Studien AC-078A201, ID-078A301, ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Todesfälle, n (%)**
AC-078A201 n = 181*	0 (0,0)
ID-078A301 n = 620**	0 (0,0)
ID-078A303 n = 265**	0 (0,0)
* Daridorexant 50 mg + Zolpidem + Optimierte Versorgung (Placebo) ** Daridorexant 50 mg + Optimierte Versorgung (Placebo)	

Im Verlauf der drei vorliegenden Studien 201, 301 und 303 gab es keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge und keine anderweitig verursachten Todesfälle (Tabelle 4-18).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in keiner der drei vorliegenden Studien Todesfälle auftraten, wird auf Ebene des Endpunkts Gesamtüberleben auf eine Meta-Analyse verzichtet.

4.3.1.3.2 Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte – RCT

Vorbemerkung

Die im Fließtext für die Endpunkte zur Wirksamkeit angegebenen MW (Mittelwerte) beruhen auf den beobachteten Rohwerten (Raw Means), die MW-Differenzen kommen aus einem Mixed Model (MMRM). Dadurch können auf den ersten Blick Inkonsistenzen entstehen, die sich aber durch die unterschiedlichen Modelle erklären lassen. Dies betrifft insbesondere Fragestellung A1.

4.3.1.3.2.1 Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index)

Studie	Operationalisierung
Info	Der Insomnia Severity Index (ISI) ist ein patientenberichtetes, standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung der Krankheitsschwere, dessen Validität und Reliabilität im Anwendungsgebiet von Daridorexant bestätigt wurde (Bastien et al., 2001). Der ISI umfasst 7 Zustandsbeschreibungen zur Schlaflosigkeit, die auf einer fünfstufigen Likert-Skala bewertet werden (0 = überhaupt nicht, 4 = sehr schweres Problem). Die Punktzahlen für die einzelnen Zustandsbeschreibungen werden addiert, um eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 28 Punkten zu erhalten. Der Erinnerungszeitraum (engl. *Recall Period*) beträgt einen Monat. Eine höhere Punktzahl spiegelt dabei einen höheren Schweregrad der Schlaflosigkeit wider (Dieck et al., 2018, Morin et al., 2011): • 0 bis 7 Punkte – keine Schlaflosigkeit • 8 bis 14 Punkte – unterschwellige Schlaflosigkeit • 15 bis 21 Punkte – moderate Schlaflosigkeit • 22 bis 28 Punkte – schwere Schlaflosigkeit
AC-078A201	Der ISI wurde von den Studienteilnehmenden zu Studienbeginn bei Visite 1 und am Ende der doppelblinden Behandlung bei Visite 5 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die Veränderung des ISI-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 1) bis zum zweiten Morgen von Visite 5 (Tag 30) wird zusammen mit den absoluten Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten zusammengefasst.
ID-078A301	Der ISI wurde von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 3, 6 und 8 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die Veränderung des ISI-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 3) bis nach 4 Wochen (Visite 6, Tag 29) wird zusammen mit den absoluten Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten zusammengefasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (ISI) sind mit 90 % bis 97 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können in der Gesamtschau keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (bewertet anhand des ISI) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit, operationalisiert als Placebo, Kurzbezeichnung Optimierte Versorgung) sowohl für den Gesamtwert als auch für die 7 Zustandsbeschreibungen des ISI vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (bewertet anhand des ISI) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in den unten folgenden Tabellen (Gesamtwert Tabelle 4-21, Zustandsbeschreibungen Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-29) zeigen sich in Studie 201 für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem ähnliche Behandlungsergebnisse, die für beide Substanzen auf einen deutlichen Behandlungseffekt hinweisen. Außerdem wird in beiden Armen eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht.

Als Ergebnis für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (bewertet anhand des ISI) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in den unten folgenden Tabellen (Gesamtwert Tabelle 4-22, Zustandsbeschreibungen Tabelle 4-30 bis Tabelle 4-36) zeigen sich in Studie 201 für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Optimierte Versorgung ähnliche Behandlungsergebnisse, die für beide Substanzen auf einen deutlichen Behandlungseffekt hinweisen. Außerdem wird in beiden Armen eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht.

In Studie 301 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -4,91 größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -3,06 (MWD -1,85 [95 %-KI: -2,67; -1,03]; $p < 0,0001$). Weiterhin wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht. Für die einzelnen Zustandsbeschreibungen des ISI zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung ($p < 0,05$).

Zusammenfassend zeigen sich auf Ebene der Einzelstudien für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (bewertet anhand des ISI) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse und es wird in beiden Armen eine Reduzierung des Ausmaßes der Schlaflosigkeit von „moderat“ auf „unterschwellig“ erreicht. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich in Studie 301 ein signifikanter Vorteil von Daridorexant und außerdem eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderat“ auf „unterschwellig“ wird im Daridorexant-Arm erreicht, unter einer Optimierten Versorgung nicht.

Tabelle 4-21: ISI-Gesamtwert (ISITOT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISITOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	21,24 (2,7)	55	12,75 (6,4)	-8,49 (6,3)	56	21,16 (2,67)	56	12,12 (4,82)	-9,04 (4,95)	0,54 [-1,58; 2,67] 0,6131

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-22: ISI-Gesamtwert (ISITOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISITOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	21,24 (2,7)	55	12,75 (6,4)	-8,49 (6,3)	55	21,29 (2,74)	55	13,58 (5,07)	-7,71 (5,39)	-0,78 [-3,0; 1,43] 0,4858
Studie 301											
Besuch 6	299	19,24 (3,95)	299	14,34 (5,81)	-4,91 (5,51)	297	19,15 (4,07)	297	16,09 (5,19)	-3,06 (4,66)	-1,85 [-2,67; -1,03] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-23: ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	2,85 (0,73)	55	1,67 (1,04)	-1,18 (1,14)	56	2,91 (0,69)	56	1,71 (0,87)	-1,2 (1,03)	0,01 [-0,39; 0,42] 0,9437

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-24: ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,13 (0,67)	55	1,89 (1,01)	-1,24 (1,19)	56	3,23 (0,6)	56	1,96 (0,91)	-1,27 (1,04)	0,03 [-0,39; 0,45] 0,8817

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-25: ISI-Frage 3 (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	2,6 (1,01)	55	1,76 (1,19)	-0,84 (1,36)	56	2,66 (0,84)	56	1,52 (0,97)	-1,14 (0,94)	0,31 [-0,13; 0,75] 0,1693

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-26: ISI-Frage 4 (ISI0104; Zufriedenheit mit aktuellem Schlafverhalten) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,6 (0,49)	55	2,11 (1,2)	-1,49 (1,25)	56	3,54 (0,5)	56	1,95 (1,05)	-1,59 (1,22)	0,1 [-0,36; 0,56] 0,6747

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-27: ISI-Frage 5 (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,02 (0,78)	55	1,98 (1,16)	-1,04 (1,19)	56	3,07 (0,66)	56	1,86 (0,94)	-1,21 (1,04)	0,18 [-0,24; 0,6] 0,4022

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-28: ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	2,73 (0,89)	55	1,58 (1,2)	-1,15 (1,37)	56	2,62 (0,78)	56	1,29 (0,93)	-1,34 (1,23)	0,19 [-0,29; 0,68] 0,4329

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-29: ISI-Frage 7 (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,31 (0,72)	55	1,75 (1,08)	-1,56 (1,23)	56	3,12 (0,72)	56	1,84 (1,02)	-1,29 (1,09)	-0,28 [-0,71; 0,16] 0,2101

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-30: ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	2,85 (0,73)	55	1,67 (1,04)	-1,18 (1,14)	55	2,87 (0,7)	55	1,95 (0,8)	-0,93 (0,98)	-0,25 [-0,66; 0,15] 0,2117
Studie 301											
Besuch 6	299	2,83 (0,7)	299	2,02 (0,93)	-0,81 (0,93)	297	2,8 (0,74)	297	2,3 (0,86)	-0,5 (0,86)	-0,31 [-0,45; -0,16] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-31: ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,13 (0,67)	55	1,89 (1,01)	-1,24 (1,19)	55	3,13 (0,64)	55	2,04 (0,84)	-1,09 (0,99)	-0,15 [-0,56; 0,27] 0,4858
Studie 301											
Besuch 6	299	2,93 (0,7)	299	2,24 (0,96)	-0,69 (0,92)	297	2,95 (0,7)	297	2,54 (0,91)	-0,4 (0,88)	-0,28 [-0,43; -0,14] 0,0002

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-32: ISI-Frage 3 (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	2,6 (1,01)	55	1,76 (1,19)	-0,84 (1,36)	55	2,56 (0,71)	55	1,71 (0,88)	-0,85 (1,04)	0,02 [-0,44; 0,48] 0,9374
Studie 301											
Besuch 6	299	2,54 (0,91)	299	2,01 (1,07)	-0,53 (1,13)	297	2,51 (0,93)	297	2,16 (1,0)	-0,35 (1,11)	-0,18 [-0,36; -0,0] 0,0478

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-33: ISI-Frage 4 (ISI0104; Zufriedenheit mit dem aktuellem Schlafverhalten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,6 (0,49)	55	2,11 (1,2)	-1,49 (1,25)	55	3,65 (0,48)	55	2,35 (0,78)	-1,31 (0,9)	-0,18 [-0,59; 0,23] 0,3821
Studie 301											
Besuch 6	299	3,29 (0,62)	299	2,43 (1,05)	-0,85 (1,06)	297	3,28 (0,71)	297	2,81 (0,91)	-0,47 (1,02)	-0,38 [-0,55; -0,21] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-34: ISI-Frage 5 (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,02 (0,78)	55	1,98 (1,16)	-1,04 (1,19)	55	3,04 (0,67)	55	1,95 (1,08)	-1,09 (1,06)	0,05 [-0,37; 0,48] 0,7996
Studie 301											
Besuch 6	299	2,7 (0,9)	299	1,99 (1,04)	-0,72 (1,03)	297	2,69 (0,89)	297	2,18 (1,04)	-0,52 (0,96)	-0,2 [-0,36; -0,04] 0,0142

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-35: ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	2,73 (0,89)	55	1,58 (1,2)	-1,15 (1,37)	55	2,78 (0,81)	55	1,62 (0,99)	-1,16 (1,12)	0,02 [-0,45; 0,49] 0,9393
Studie 301											
Besuch 6	299	2,14 (1,0)	299	1,59 (1,08)	-0,55 (1,03)	297	2,12 (1,02)	297	1,78 (1,05)	-0,34 (0,97)	-0,21 [-0,37; -0,04] 0,0129

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-36: ISI-Frage 7 (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Besuch 5	55	3,31 (0,72)	55	1,75 (1,08)	-1,56 (1,23)	55	3,25 (0,67)	55	1,98 (0,95)	-1,27 (1,03)	-0,29 [-0,72; 0,14] 0,1807
Studie 301											
Besuch 6	299	2,82 (0,92)	299	2,05 (1,13)	-0,77 (1,19)	297	2,8 (0,92)	297	2,32 (1,01)	-0,48 (0,94)	-0,29 [-0,46; -0,11] 0,0012

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 3: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISITOT; ISI-Gesamtwert) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 4: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 5: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 6: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 7: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0104; Zufriedenheit mit dem aktuellem Schlafverhalten) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 8: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 9: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 10: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-37: Meta-Analyse ISI-Gesamtwert (ISITOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISITOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	19,55 (3,79)	354	14,09 (5,9)	-5,46 (5,64)	352	19,49 (3,9)	352	15,7 (5,17)	-3,79 (4,78)	-1,71 [-2,49; -0,94] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-38: Meta-Analyse ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	2,83 (0,7)	354	1,97 (0,95)	-0,86 (0,97)	352	2,81 (0,74)	352	2,24 (0,85)	-0,57 (0,88)	-0,3 [-0,43; -0,17] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-39: Meta-Analyse ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	2,96 (0,7)	354	2,19 (0,97)	-0,77 (0,97)	352	2,97 (0,7)	352	2,46 (0,9)	-0,51 (0,9)	-0,27 [-0,4; -0,14] 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-40: Meta-Analyse ISI-Frage 3 (ISI0103; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	2,55 (0,93)	354	1,97 (1,09)	-0,58 (1,17)	352	2,52 (0,9)	352	2,09 (0,99)	-0,43 (1,1)	-0,16 [-0,32; 0,01] 0,0643

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-41: Meta-Analyse ISI-Frage 4 (ISI0104; Zufriedenheit mit dem aktuellem Schlafverhalten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	3,34 (0,6)	354	2,38 (1,08)	-0,95 (1,09)	352	3,34 (0,68)	352	2,74 (0,89)	-0,6 (1,0)	-0,35 [-0,51; -0,19] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-42: Meta-Analyse ISI-Frage 5 (ISI0105; Einfluss der Schlafprobleme auf Alltagsfunktionen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	2,75 (0,88)	354	1,99 (1,06)	-0,77 (1,05)	352	2,75 (0,86)	352	2,14 (1,04)	-0,61 (0,98)	-0,17 [-0,31; -0,02] 0,0244

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-43: Meta-Analyse ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	2,23 (0,98)	354	1,59 (1,1)	-0,64 (1,09)	352	2,22 (0,99)	352	1,75 (1,04)	-0,47 (1,0)	-0,18 [-0,33; -0,03] 0,016

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-44: Meta-Analyse ISI-Frage 7 (ISI0107; Besorgnis/Bedrücktheit wegen gegenwärtiger Schlafprobleme) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Besuch 5/6	354	2,9 (0,89)	354	2,01 (1,12)	-0,89 (1,2)	352	2,87 (0,89)	352	2,27 (1,0)	-0,61 (0,96)	-0,29 [-0,45; -0,12] 0,0005

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (bewertet anhand des ISI) (Gesamtwert Tabelle 4-37 und Abbildung 3; Dimensionen Tabelle 4-38 bis Tabelle 4-44; Abbildung 4 bis Abbildung 10) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -5,46 größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94]; $p < 0,0001$). Außerdem wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Ausmaßes der Schlaflosigkeit von „moderat“ auf „unterschwellig“ erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht. Für die einzelnen Fragen des ISI zeigt sich, bis auf die Zustandsbeschreibung 103 (Tabelle 4-40; Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen), ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung ($p < 0,05$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (Insomnia Severity Index) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.2.2 Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan)

Studie	Operationalisierung
Info	Die Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan et al., 2013) misst die funktionelle Beeinträchtigung mittels eines diskreten analogen Skalierungsmaßes (Discan) in drei wichtigen Lebensbereichen: • Arbeit, • soziales Leben/Freizeitaktivitäten und • Familienleben/heimische Pflichten. Die Gültigkeit (Validität) und Zuverlässigkeit (Reliabilität) der SDS wurde in mehreren Studien untersucht. Sheehan und Sheehan (2008) führten eine Meta-Analyse von Studien zur Validierung der SDS durch. Alle Studien mussten die SDS verwenden und doppelblinde, kontrollierte oder große offene Studien sein. Insgesamt zeigte die SDS gute Ergebnisse bei der Unterscheidung zwischen aktiven und inaktiven Behandlungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die SDS empfindlich auf Behandlungseffekte reagiert (Sheehan und Sheehan, 2008).
AC-078A201	Die SDS wurde von den Studienteilnehmenden jeden Morgen nach einer PSG-Nacht ca. 30-60 Minuten nach dem Einschalten des Lichts bei Visite 2, 3, 4 und 5 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die drei Werte für die Lebensbereiche werden zu einem Gesamtmaß für die globale Funktionsbeeinträchtigung addiert, das von 0 (nicht beeinträchtigt) bis 30 (stark beeinträchtigt) reicht. Die Veränderung des SDS-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Mittelwert der beiden morgendlichen PSG-Bewertungen bei Visite 2, Run-In-Periode) bis zu Woche 2 und 4 wird zusammengefasst. Die absoluten Werte werden ebenfalls zusammengefasst.
ID-078A301	Die SDS wurde von den Studienteilnehmenden jeden Morgen nach einer PSG-Nacht ca. 30-60 Minuten nach dem Einschalten des Lichts bei Visite 3, 6, 8 und 9 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die 3 Werte für die Lebensbereiche werden zu einem Gesamtmaß für die globale Funktionsbeeinträchtigung addiert, das von 0 (nicht beeinträchtigt) bis 30 (stark beeinträchtigt) reicht. Die Veränderung des SDS-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 3) bis nach 4 Wochen (Visite 6) wird zusammengefasst. Die absoluten Werte werden ebenfalls zusammengefasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Sheehan Disability Scale) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (SDS) sind mit 85 % bis 95 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Sheehan Disability Scale) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Sheehan Disability Scale) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDS) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) für den SDS-Gesamtwert vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDS) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Gesamtwert Tabelle 4-47), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem ähnliche Behandlungsergebnisse. Demnach wird in beiden Armen eine Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht.

Als Ergebnis für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDS) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Gesamtwert Tabelle 4-48), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Optimierte Versorgung in Studie 201 ähnliche Behandlungsergebnisse. Demnach wird in beiden Armen eine Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht.

In Studie 301 zeigt sich für den ersten Monat ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im SDS-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -3,45 größer als unter einer optimierten Versorgung mit -2,54 (MWD -0,98 [95 %-KI: -1,92; -0,05]; p = 0,0399).

Demnach wird im Daridorexant-Arm eine signifikant stärkere Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht als unter einer Optimierten Versorgung.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDS) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse und es wird in beiden Armen eine Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich auf Ebene der Einzelstudien in Studie 301 für den ersten Monat ein signifikanter Vorteil von Daridorexant und es wird im Daridorexant-Arm eine signifikant stärkere Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht als unter einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-47: Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

SDSTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	57	16,56 (6,74)	57	11,4 (7,05)	-5,16 (5,36)	56	16,58 (5,55)	56	12,16 (6,38)	-4,42 (5,06)	-0,92 [-2,73; 0,88] 0,3143
Woche 4	56	16,7 (6,72)	56	10,95 (7,61)	-5,75 (5,95)	56	16,58 (5,55)	56	11,26 (6,14)	-5,32 (5,03)	-0,59 [-2,4; 1,22] 0,5219

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-48: Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

SDSTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	57	16,56 (6,74)	57	11,4 (7,05)	-5,16 (5,36)	57	15,75 (6,18)	57	11,92 (5,77)	-3,83 (4,45)	-1,15 [-2,84; 0,55] 0,1844
Woche 4	56	16,7 (6,72)	56	10,95 (7,61)	-5,75 (5,95)	56	15,98 (5,99)	56	11,54 (5,97)	-4,44 (5,5)	-1,12 [-2,83; 0,58] 0,1953
Studie 301											
Monat 1	262	16,38 (6,95)	262	12,93 (7,35)	-3,45 (5,47)	268	16,46 (7,03)	268	13,92 (7,24)	-2,54 (4,7)	-0,98 [-1,92; -0,05] 0,0399

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 11: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDSTOT; SDS-Gesamtwert) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-49: Meta-Analyse Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

SDSTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	318	16,43 (6,9)	318	12,58 (7,42)	-3,86 (5,62)	324	16,38 (6,85)	324	13,51 (7,09)	-2,87 (4,9)	-1,01 [-1,83; -0,19] 0,0162

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-49) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDS) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im SDS-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -3,86 größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -2,87 (MWD -1,01 [95 %-KI: -1,83; -0,19]; p = 0,0162). Somit wird im Daridorexant-Arm eine stärkere Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht als unter einer Optimierten Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDS) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.2.3 Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - *Visuelle Analogskala* (VAS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS)

Studie	Operationalisierung
Info	Der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) ist ein neues, inhaltlich validiertes Schlaftagebuch mit 17 Bewertungskategorien. Der SDQ stützt sich auf den konzeptionellen Rahmen und die kognitive Validierung des Consensus Sleep Diary (CSD) (Carney et al., 2012, Natale et al., 2015, Maich et al., 2018). Die Validität des Inhalts des SDQ (engl. Content-Validity) wurde spezifisch geprüft (Evidera, 2019). Die Validierung bestätigte, dass der SDQ leicht zu verstehen und für die Erfahrungen der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung relevant ist. Der SDQ umfasst einen Fragebogen am Morgen (mit 10 Einzelfragen zur Einnahme sowie zum Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation; zum Zeitpunkt des Zubettgehens; zum Zeitpunkt des Versuches, einzuschlafen; zur Dauer bis zum Einschlafen; zum Aufwachen während des Schlafes; zur Dauer der Wachphasen; zur Aufwachzeit; zur Gesamtschlafdauer; zum Zeitpunkt des Aufstehens), einen Fragebogen am Abend (mit 2 Einzelfragen zur Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafpausen tagsüber), sowie drei visuelle Analogskalen (VAS) am Morgen (Morgen-VAS zur Schlafqualität, zur Tiefe des Schlafes sowie zum Schläfrigkeitsgefühl) und zwei VAS am Abend (Abend-VAS zum Schläfrigkeitsgefühl untertags und zur Funktionsfähigkeit im Alltag).
AC-078A201	Der SDQ wurde den Studienteilnehmenden bei Visite 1 zur Verfügung gestellt und sollte jeden Tag zu Hause und am Studienstandort bis Visite 6 ausgefüllt werden. Während der Screening-Phase sollte die Antwort der/des Studienteilnehmenden auf die Schlaftagebuchfrage "Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen?" in mindestens 50 % der Nächte im Zeitfenster von 21:30 bis 00:30 Uhr liegen, und der Median dieser Werte, definiert als die übliche Schlafenszeit (die zur Festlegung der gewohnten Schlafenszeit verwendet wird), sollte ebenfalls im selben Zeitfenster liegen. Die reguläre Schlafenszeit des Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (d. h. die Zeit zwischen der Frage "Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen?" und der Frage "Wann sind Sie heute Morgen aufgestanden?") sollte in mindestens 50 % der Nächte im Zeitfenster von 6 bis 9 Stunden liegen. Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die Wachheit am Tag, Schlaftiefe, Tagesaktivität und Schlafqualität beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.
ID-078A301	Der SDQ wurde den Studienteilnehmenden bei Visite 1 ausgehändigt und musste vom Screening (Visite 1) bis zum Ende der Placebo-Phase (Visite 10) täglich ausgefüllt werden. Die Antwort der Studienteilnehmenden auf die Schlaftagebuch-Frage "Um wie viel Uhr sind Sie ins Bett gegangen?" sollte in mindestens 50 % der Nächte zwischen den Visiten 2 und 3 im Zeitfenster von 21:30 bis 00:30 liegen. Der Median der Werte, die in dieses Zeitfenster fielen, wurde als übliche Bettzeit definiert und zur Festlegung der gewohnten Bettzeit verwendet. Es wurde erwartet, dass die übliche Schlafenszeit (d. h. die Zeit zwischen "Wann sind Sie ins Bett gegangen?" und "Wann haben Sie das Bett verlassen?") für mindestens 50 % der Nächte zwischen den Visiten 2 und 3 im Zeitfenster von 6 bis 9 Uhr liegt. Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die Wachheit am Tag, Schlaftiefe, Tagesaktivität und Schlafqualität beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	Ja	ja	Ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	Ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ – VAS) sind mit 93 % bis fast 100 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (selbstbewertet anhand des SDQ – VAS) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) für die Einzelfragen des VAS vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (selbstbewertet anhand des SDQ – VAS) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in den unten folgenden Tabellen (Einzelfragen Tabelle 4-52 bis Tabelle 4-55), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem ähnliche Behandlungsergebnisse.

Als Ergebnis für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (selbstbewertet anhand des SDQ – VAS) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in den unten

folgenden Tabellen (Einzelfragen Tabelle 4-56 bis Tabelle 4-59), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Optimierte Versorgung in Studie 201 ähnliche Behandlungsergebnisse.

Die Ergebnisse für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) aus Studie 301 werden in den folgenden Tabellen (wöchentliche Ergebnisse subsummiert für insgesamt 4 Wochen, SDQ-VAS-Einzelfragen Tabelle 4-56 bis Tabelle 4-59) aufgeführt:

- Wachheit am Tag (Tabelle 4-56)

In der ersten Woche zeigen sich für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. Ab Woche 2 bis Woche 4 lassen sich statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Wachheit am Tag gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 2 bei 2,61 ([95 %-KI: 0,17; 5,06]; p = 0,0363), für Woche 3 bei 4,11 ([95 %-KI: 1,66; 6,56]; p = 0,0010) und für Woche 4 bei 4,46 ([95 %-KI: 2,01; 6,91]; p = 0,0004). Die Verbesserung der Wachheit am Tag nimmt über den Zeitverlauf zu und fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

- Schlaftiefe (Tabelle 4-57)

Es lassen sich für alle 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Schlaftiefe gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 3,73 ([95 %-KI: 1,04; 6,42]; p = 0,0065), für Woche 2 bei 4,26 ([95 %-KI: 1,57; 6,94]; p = 0,0019), für Woche 3 bei 5,95 ([95 %-KI: 3,26; 8,65]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei 6,86 ([95 %-KI: 4,16; 9,55]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Schlaftiefe fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

- Tagesaktivität (Tabelle 4-58)

Es lassen sich für alle 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 2,88 ([95 %-KI: 0,35; 5,41]; p = 0,0255), für Woche 2 bei 4,15 ([95 %-KI: 1,62; 6,68]; p = 0,0013), für Woche 3 bei 5,68 ([95 %-KI: 3,14; 8,21]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei 5,99 ([95 %-KI: 3,45; 8,53]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Tagesaktivität fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

- Schlafqualität (Tabelle 4-59)

Es lassen sich für alle 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Schlafqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 3,88 ([95 %-KI: 1,19; 6,57]; p = 0,0047), für Woche 2 bei 4,63 ([95 %-KI: 1,94; 7,32]; p = 0,0008), für Woche 3 bei 5,98 ([95 %-KI: 3,28; 8,68]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei 6,95 ([95 %-KI: 4,25; 9,65]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Schlafqualität fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (selbstbewertet anhand des SDQ – VAS) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigen sich auf Ebene der Einzelstudien in Studie 201 ähnliche Behandlungsergebnisse. In Studie 301 zeigen sich für alle 4 Fragen des SDQ-VAS signifikante Vorteile von Daridorexant. Die Verbesserung der Wachheit am Tag, der Schlaftiefe, der Tagesaktivität und der Schlafqualität fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-52: SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASDAY (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	54	33,11 (19,84)	54	40,92 (21,57)	7,81 (11,34)	59	31,44 (17,95)	59	41,84 (20,43)	10,4 (18,16)	-2,24 [-8,19; 3,7] 0,4572
Woche 2	57	33,75 (20,02)	57	45,28 (21,76)	11,53 (12,59)	59	32,38 (17,73)	59	45,11 (18,4)	12,73 (17,01)	-1,51 [-7,43; 4,42] 0,6164
Woche 3	53	31,95 (19,09)	53	46,02 (22,89)	14,07 (16,46)	53	32,93 (17,98)	53	48,34 (19,18)	15,41 (17,62)	-1,57 [-7,57; 4,42] 0,6052
Woche 4	57	32,83 (20,05)	57	48,84 (23,47)	16,01 (15,86)	59	32,38 (17,73)	59	49,62 (18,07)	17,25 (17,85)	-2,02 [-7,95; 3,9] 0,5013

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-53: SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASDEPTH (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	30,43 (17,45)	56	42,61 (22,25)	12,19 (15,89)	58	30,6 (16,21)	58	45,73 (17,99)	15,13 (18,12)	-3,32 [-9,51; 2,87] 0,2908
Woche 2	57	31,03 (17,15)	57	45,07 (21,05)	14,04 (14,37)	59	31,76 (15,93)	59	47,6 (17,78)	15,84 (14,97)	-2,73 [-8,91; 3,45] 0,3845
Woche 3	56	30,5 (17,59)	56	47,66 (21,45)	17,16 (17,45)	53	32,01 (15,88)	53	50,59 (19,04)	18,57 (18,21)	-2,65 [-8,87; 3,57] 0,4011
Woche 4	57	30,2 (17,27)	57	50,27 (22,36)	20,07 (17,6)	59	31,76 (15,93)	59	52,27 (18,84)	20,51 (17,38)	-1,9 [-8,08; 4,28] 0,5448

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-54: SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASFUNC (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	54	33,87 (20,39)	54	42,6 (22,61)	8,73 (12,04)	59	33,27 (17,3)	59	44,34 (19,79)	11,07 (17,97)	-2,31 [-8,25; 3,64] 0,4443
Woche 2	57	34,5 (20,51)	57	46,92 (22,53)	12,42 (14,02)	59	34,25 (17,03)	59	47,27 (17,42)	13,02 (15,88)	-1,26 [-7,19; 4,66] 0,6741
Woche 3	53	32,79 (19,47)	53	47,54 (23,64)	14,74 (14,82)	53	34,65 (17,29)	53	50,2 (18,37)	15,56 (16,49)	-0,99 [-6,98; 5,0] 0,7442
Woche 4	57	33,57 (20,51)	57	50,71 (24,49)	17,14 (16,62)	59	34,25 (17,03)	59	50,82 (18,02)	16,57 (17,34)	-0,62 [-6,54; 5,31] 0,8376

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-55: SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASQUAL (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	30,58 (18,06)	56	42,19 (22,54)	11,61 (15,71)	58	30,38 (16,09)	58	44,56 (18,17)	14,19 (17,5)	-2,88 [-8,89; 3,14] 0,3461
Woche 2	57	31,29 (17,78)	57	45,61 (21,2)	14,32 (14,62)	59	31,55 (15,84)	59	46,9 (17,85)	15,35 (13,73)	-1,85 [-7,85; 4,15] 0,5433
Woche 3	56	30,99 (18,22)	56	47,85 (21,62)	16,86 (16,6)	53	31,95 (15,98)	53	49,99 (19,31)	18,04 (16,38)	-1,71 [-7,75; 4,33] 0,5773
Woche 4	57	30,48 (17,86)	57	51,34 (23,02)	20,87 (17,66)	59	31,55 (15,84)	59	50,87 (18,2)	19,32 (15,59)	0,23 [-5,77; 6,23] 0,9393

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-56: SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASDAY (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	54	33,11 (19,84)	54	40,92 (21,57)	7,81 (11,34)	57	29,47 (15,03)	57	34,72 (14,2)	5,25 (9,72)	2,85 [-2,41; 8,1] 0,2863
Woche 2	57	33,75 (20,02)	57	45,28 (21,76)	11,53 (12,59)	57	29,04 (15,19)	57	39,25 (16,08)	10,21 (14,67)	2,76 [-2,47; 8,0] 0,2988
Woche 3	53	31,95 (19,09)	53	46,02 (22,89)	14,07 (16,46)	50	29,94 (15,57)	50	46,46 (15,05)	16,52 (15,32)	-0,58 [-5,9; 4,74] 0,8307
Woche 4	57	32,83 (20,05)	57	48,84 (23,47)	16,01 (15,86)	56	28,51 (14,78)	56	44,22 (16,87)	15,71 (17,92)	1,52 [-3,72; 6,76] 0,5681

Studie 301											
Woche 1	309	40,41 (19,89)	309	44,56 (21,05)	4,15 (12,26)	306	39,19 (20,07)	306	41,52 (19,72)	2,33 (9,72)	2,0 [-0,44; 4,44] 0,1086
Woche 2	309	40,41 (19,89)	309	47,83 (21,05)	7,42 (14,29)	303	39,02 (20,05)	303	44,19 (20,46)	5,17 (11,97)	2,61 [0,17; 5,06] 0,0363
Woche 3	304	40,4 (19,9)	304	50,03 (21,88)	9,63 (15,36)	301	38,91 (20,05)	301	44,64 (19,85)	5,74 (12,07)	4,11 [1,66; 6,56] 0,0010
Woche 4	303	40,5 (20,03)	303	50,95 (22,51)	10,45 (16,23)	301	38,99 (20,01)	301	45,25 (20,03)	6,26 (13,49)	4,46 [2,01; 6,91] 0,0004

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-57: SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASDEPTH (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	30,43 (17,45)	56	42,61 (22,25)	12,19 (15,89)	58	27,17 (13,08)	58	38,04 (15,53)	10,87 (12,05)	1,72 [-4,04; 7,48] 0,5563
Woche 2	57	31,03 (17,15)	57	45,07 (21,05)	14,04 (14,37)	58	26,83 (13,12)	58	41,8 (16,36)	14,97 (14,97)	0,43 [-5,33; 6,19] 0,8831
Woche 3	56	30,5 (17,59)	56	47,66 (21,45)	17,16 (17,45)	52	28,1 (13,12)	52	47,67 (15,58)	19,57 (16,32)	-1,38 [-7,2; 4,43] 0,6387
Woche 4	57	30,2 (17,27)	57	50,27 (22,36)	20,07 (17,6)	57	26,53 (13,04)	57	47,01 (17,75)	20,48 (18,03)	0,58 [-5,18; 6,35] 0,8420

Studie 301											
Woche 1	309	36,65 (17,47)	309	44,11 (19,68)	7,46 (14,33)	307	36,07 (18,06)	307	39,93 (18,25)	3,86 (11,51)	3,73 [1,04; 6,42] 0,0065
Woche 2	308	36,58 (17,46)	308	46,43 (20,49)	9,85 (17,24)	307	36,07 (18,06)	307	41,82 (18,85)	5,75 (13,03)	4,26 [1,57; 6,94] 0,0019
Woche 3	306	36,61 (17,47)	306	48,66 (21,45)	12,05 (17,93)	302	35,75 (17,91)	302	41,97 (18,87)	6,22 (13,08)	5,95 [3,26; 8,65] < 0,0001
Woche 4	303	36,68 (17,57)	303	50,43 (21,65)	13,75 (19,24)	301	35,87 (17,91)	301	42,98 (19,63)	7,11 (14,1)	6,86 [4,16; 9,55] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-58: SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASFUNC (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	54	33,87 (20,39)	54	42,6 (22,61)	8,73 (12,04)	57	31,49 (16,11)	57	37,5 (16,22)	6,01 (11,28)	2,59 [-2,8; 7,97] 0,3443
Woche 2	57	34,5 (20,51)	57	46,92 (22,53)	12,42 (14,02)	57	31,11 (16,32)	57	41,53 (15,81)	10,42 (15,18)	3,11 [-2,26; 8,48] 0,2548
Woche 3	53	32,79 (19,47)	53	47,54 (23,64)	14,74 (14,82)	50	32,21 (16,68)	50	47,77 (14,66)	15,56 (15,28)	0,83 [-4,62; 6,27] 0,7644
Woche 4	57	33,57 (20,51)	57	50,71 (24,49)	17,14 (16,62)	56	30,44 (15,65)	56	46,67 (17,05)	16,24 (17,74)	1,78 [-3,6; 7,15] 0,5149

Studie 301											
Woche 1	309	40,23 (19,38)	309	45,79 (20,29)	5,56 (13,86)	306	39,67 (19,64)	306	42,46 (19,35)	2,79 (9,56)	2,88 [0,35; 5,41] 0,0255
Woche 2	309	40,23 (19,38)	309	49,2 (20,43)	8,96 (16,33)	303	39,57 (19,64)	303	44,6 (19,9)	5,03 (11,36)	4,15 [1,62; 6,68] 0,0013
Woche 3	304	40,29 (19,29)	304	51,08 (21,24)	10,78 (17,17)	301	39,35 (19,6)	301	44,6 (19,95)	5,25 (11,61)	5,68 [3,14; 8,21] < 0,0001
Woche 4	303	40,33 (19,43)	303	52,36 (21,89)	12,04 (18,34)	301	39,44 (19,57)	301	45,52 (20,19)	6,08 (12,96)	5,99 [3,45; 8,53] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-59: SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASQUAL (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	30,58 (18,06)	56	42,19 (22,54)	11,61 (15,71)	58	28,17 (13,77)	58	37,9 (15,19)	9,74 (11,97)	1,95 [-3,74; 7,63] 0,4999
Woche 2	57	31,29 (17,78)	57	45,61 (21,2)	14,32 (14,62)	58	27,85 (13,85)	58	40,67 (16,23)	12,82 (14,68)	2,65 [-3,03; 8,33] 0,3578
Woche 3	56	30,99 (18,22)	56	47,85 (21,62)	16,86 (16,6)	52	29,0 (13,89)	52	47,09 (15,3)	18,09 (16,59)	0,2 [-5,53; 5,93] 0,9451
Woche 4	57	30,48 (17,86)	57	51,34 (23,02)	20,87 (17,66)	57	27,69 (13,92)	57	46,63 (17,46)	18,95 (18,0)	2,66 [-3,03; 8,35] 0,3574

Studie 301											
Woche 1	309	36,23 (17,03)	309	44,06 (19,57)	7,83 (14,72)	307	35,62 (17,74)	307	39,7 (18,31)	4,08 (11,23)	3,88 [1,19; 6,57] 0,0047
Woche 2	308	36,15 (17,0)	308	46,45 (19,79)	10,3 (17,2)	307	35,62 (17,74)	307	41,48 (18,85)	5,86 (13,27)	4,63 [1,94; 7,32] 0,0008
Woche 3	306	36,18 (16,94)	306	48,97 (21,01)	12,79 (17,93)	302	35,31 (17,61)	302	42,24 (19,19)	6,93 (13,39)	5,98 [3,28; 8,68] < 0,0001
Woche 4	303	36,35 (17,11)	303	50,61 (21,15)	14,26 (19,13)	301	35,41 (17,66)	301	43,1 (19,55)	7,7 (13,85)	6,95 [4,25; 9,65] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 12: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 13: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 14: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 15: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-60: Meta-Analyse SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASDAY (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	363	39,33 (20,03)	363	44,02 (21,14)	4,69 (12,18)	363	37,66 (19,67)	363	40,45 (19,1)	2,79 (9,77)	2,07 [-0,22; 4,37] 0,0768
Woche 2	366	39,37 (20,03)	366	47,43 (21,15)	8,06 (14,1)	360	37,44 (19,68)	360	43,41 (19,89)	5,97 (12,55)	2,6 [0,31; 4,9] 0,0263
Woche 3	357	39,15 (19,99)	357	49,44 (22,05)	10,29 (15,58)	351	37,63 (19,7)	351	44,9 (19,23)	7,27 (13,11)	3,41 [1,1; 5,71] 0,0038
Woche 4	360	39,29 (20,2)	360	50,62 (22,65)	11,33 (16,28)	357	37,34 (19,64)	357	45,09 (19,55)	7,74 (14,66)	3,97 [1,67; 6,27] 0,0007

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-61: Meta-Analyse SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASDEPTH (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	365	35,69 (17,59)	365	43,88 (20,07)	8,19 (14,66)	365	34,66 (17,65)	365	39,63 (17,84)	4,97 (11,86)	3,37 [0,86; 5,88] 0,0085
Woche 2	365	35,71 (17,51)	365	46,22 (20,55)	10,51 (16,87)	365	34,6 (17,68)	365	41,82 (18,46)	7,22 (13,75)	3,65 [1,14; 6,16] 0,0044
Woche 3	362	35,66 (17,6)	362	48,51 (21,42)	12,84 (17,93)	354	34,63 (17,49)	354	42,81 (18,51)	8,18 (14,38)	4,84 [2,33; 7,36] 0,0002
Woche 4	360	35,65 (17,66)	360	50,4 (21,73)	14,75 (19,11)	358	34,39 (17,55)	358	43,63 (19,38)	9,24 (15,56)	5,85 [3,34; 8,37] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-62: Meta-Analyse SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASFUNC (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	363	39,29 (19,64)	363	45,32 (20,65)	6,03 (13,64)	363	38,39 (19,34)	363	41,68 (18,96)	3,29 (9,91)	2,81 [0,45; 5,18] 0,0199
Woche 2	366	39,34 (19,64)	366	48,84 (20,76)	9,5 (16,03)	360	38,23 (19,38)	360	44,12 (19,33)	5,89 (12,18)	3,99 [1,62; 6,36] 0,0010
Woche 3	357	39,18 (19,48)	357	50,55 (21,62)	11,37 (16,88)	351	38,33 (19,35)	351	45,05 (19,3)	6,72 (12,7)	4,94 [2,56; 7,32] < 0,0001
Woche 4	360	39,26 (19,73)	360	52,1 (22,29)	12,84 (18,15)	357	38,03 (19,27)	357	45,7 (19,71)	7,67 (14,28)	5,32 [2,94; 7,69] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-63: Meta-Analyse SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASQUAL (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	365	35,36 (17,29)	365	43,77 (20,03)	8,41 (14,92)	365	34,43 (17,37)	365	39,41 (17,84)	4,98 (11,52)	3,54 [1,04; 6,04] 0,0056
Woche 2	365	35,39 (17,19)	365	46,32 (19,99)	10,93 (16,87)	365	34,38 (17,4)	365	41,35 (18,44)	6,97 (13,72)	4,31 [1,81; 6,81] 0,0007
Woche 3	362	35,38 (17,22)	362	48,8 (21,08)	13,42 (17,77)	354	34,38 (17,24)	354	42,95 (18,73)	8,57 (14,43)	5,11 [2,59; 7,62] 0,0001
Woche 4	360	35,42 (17,34)	360	50,73 (21,42)	15,3 (19,03)	358	34,18 (17,33)	358	43,67 (19,26)	9,49 (15,14)	6,25 [3,74; 8,76] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDQ – VAS) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung wochenweise für 4 Wochen gegenübergestellt. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301.

Die Ergebnisse für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) werden in den folgenden Tabellen (wöchentliche Ergebnisse subsumiert für insgesamt 4 Wochen, Einzelfragen Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-63) aufgeführt:

- Wachheit am Tag (Tabelle 4-60 und Abbildung 12):

  Es lassen sich ab Woche 2 statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

  Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Wachheit am Tag gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 2 bei 2,6 ([95 %-KI: 0,31; 4,9]; p = 0,0263), für Woche 3 bei 3,41 ([95 %-KI: 1,1; 5,71]; p = 0,0038) und in Woche 4 bei 3,97 ([95 %-KI: 1,67; 6,27]; p = 0,0007). Die Verbesserung der Wachheit am Tag fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

- Schlaftiefe (Tabelle 4-61 und Abbildung 13):

  Es lassen sich für den gesamten Zeitraum statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

  Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Schlaftiefe gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 3,37 ([95 %-KI: 0,86 5,88]; p = 0,0085), für Woche 2 bei 3,65 ([95 %-KI: 1,14; 6,16]; p = 0,0044), für Woche 3 bei 4,84 ([95 %-KI: 2,33; 7,36]; p = 0,0002) und für Woche 4 bei 5,85 ([95 %-KI: [3,34; 8,37]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Schlaftiefe fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung

- Tagesaktivität (Tabelle 4-62 und Abbildung 14):

  Es lassen sich für den gesamten Zeitraum statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

  Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 2,81 ([95 %-KI: 0,45; 5,18]; p = 0,0199), für Woche 2 bei 3,99 ([95 %-KI: 1,62; 6,36; p = 0,0010), für Woche 3 bei 4,94 ([95 %-KI: [2,56; 7,32]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei 5,32 ([95 %-KI: [2,94; 7,69]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Tagesaktivität

fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

- Schlafqualität (Tabelle 4-63 und Abbildung 15):

Es lassen sich für den gesamten Zeitraum statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Schlafqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 3,54 ([95 %-KI: 1,04; 6,04]; p = 0,0056), für Woche 2 bei 4,31 ([95 %-KI: 1,81; 6,81]; p = 0,0007), für Woche 3 bei 5,11 ([95 %-KI: 2,59; 7,62]; p = 0,0001) und für Woche 4 bei 6,25 ([95 %-KI: 3,74; 8,76]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Schlafqualität fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

Insgesamt fällt die Verbesserung der Wachheit am Tag, der Schlaftiefe, der Tagesaktivität und der Schlafqualität im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (bewertet anhand der SDQ – VAS) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.2.4 Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO)

Studie	Operationalisierung
Info	Die empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird mit Hilfe von SDQ-Fragen zur Gesamtdauer des Aufwachens in der vorangegangenen Nacht erfasst. Ein wöchentlicher Durchschnittswert (in Minuten/Tag) wird für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung mit sWASO-Daten von ≥ 2 Tagen in einer bestimmten Woche berechnet. Der sWASO ist die von den Studienteilnehmenden selbst angegebene Zeit, die sie nach dem Einsetzen des Schlafs wach waren, wie sie als Antwort auf Frage 7 des SDQ ("Wie lange dauerten diese Aufwachphasen insgesamt?") angegeben wird.
AC-078A201	Es wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn vom Ausgangswert [Baseline war der Mittelwert der Screening-Schlaftagebucheinträge zu Hause zwischen Visite 2 und Visite 3 über sieben aufeinanderfolgende Tage] bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt. Der sWASO ist definiert als die im Schlaftagebuch angegebene Zeit (in Minuten), die nach Einsetzen des Schlafes wach verbracht wird.
ID-078A301	Es wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn vom Ausgangswert [Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt. Der sWASO ist definiert als die im Schlaftagebuch angegebene Zeit (in Minuten), die nach Einsetzen des Schlafes wach verbracht wird.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AC-078A201	niedrig	ja	Ja	ja	Ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	Ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 70 % bis fast 100 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-66), zeigt sich zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber Zolpidem. Die Verringerung der empfundenen Wachphasen ist somit im Daridorexant-Arm größer als im Zolpidem-Arm, ohne statistische Signifikanz.

Als Ergebnis für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-67), zeigt sich für Daridorexant regelhaft ein numerischer Vorteil gegenüber einer Optimierten Versorgung in Studie 201. Die Verringerung der empfundenen Wachphasen ist somit im Daridorexant-Arm größer als unter einer Optimierten Versorgung, ohne statistische Signifikanz. Dieser Vorteil ist in Woche 4 für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung statistisch signifikant. Die durchschnittliche Veränderung in der sWASO gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -35,45 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -23,61 Minuten (MWD -10,38 Minuten [95 %-KI: -19,7; -1,05]; p = 0,0294).

In Studie 301 zeigt sich zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil für Daridorexant vs. Optimierte Versorgung. Die Verringerung der empfundenen Wachphasen ist somit im Daridorexant-Arm größer als unter einer Optimierten Versorgung, ohne statistische Signifikanz.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) sowohl für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) als auch für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) auf Ebene der Einzelstudien zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil für Daridorexant. Darüber hinaus

zeigt sich in Studie 201 für die vierte Woche ein signifikanter Vorteil für Daridorexant gegenüber einer optimierten Versorgung. Die Verringerung der empfundenen Wachphasen ist somit im Daridorexant-Arm größer als im Zolpidem-Arm und unter einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-66: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

sWASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	49	81,17 (50,3)	49	56,33 (34,93)	-24,84 (33,9)	51	77,35 (41,94)	51	57,45 (40,59)	-19,9 (29,04)	-2,06 [-12,09; 7,97] 0,6859
Woche 2	56	79,28 (47,64)	56	49,41 (34,6)	-29,88 (36,06)	53	77,96 (42,2)	53	52,7 (37,74)	-25,26 (26,37)	-3,74 [-13,56; 6,09] 0,4543
Woche 3	50	81,78 (49,64)	50	46,97 (31,96)	-34,81 (37,61)	42	77,05 (42,21)	42	56,04 (44,16)	-21,0 (30,54)	-9,13 [-19,38; 1,11] 0,0803
Woche 4	49	81,3 (48,72)	49	45,85 (29,34)	-35,45 (37,53)	48	78,62 (42,92)	48	49,54 (42,29)	-29,08 (27,28)	-3,43 [-13,53; 6,68] 0,5048

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-67: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sWASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	49	81,17 (50,3)	49	56,33 (34,93)	-24,84 (33,9)	51	82,26 (37,71)	51	67,12 (32,51)	-15,14 (22,11)	-8,51 [-17,81; 0,78] 0,0724
Woche 2	56	79,28 (47,64)	56	49,41 (34,6)	-29,88 (36,06)	54	80,2 (38,41)	54	59,0 (30,61)	-21,19 (30,23)	-8,41 [-17,5; 0,69] 0,0698
Woche 3	50	81,78 (49,64)	50	46,97 (31,96)	-34,81 (37,61)	44	80,44 (36,37)	44	55,45 (31,78)	-24,99 (30,49)	-8,91 [-18,35; 0,54] 0,0645
Woche 4	49	81,3 (48,72)	49	45,85 (29,34)	-35,45 (37,53)	50	80,15 (38,39)	50	56,53 (30,28)	-23,61 (32,62)	-10,38 [-19,7; -1,05] 0,0294

Studie 301											
Woche 1	309	79,68 (53,34)	309	66,4 (62,59)	-13,29 (51,61)	307	81,81 (52,64)	307	70,01 (48,95)	-11,8 (37,12)	-2,18 [-8,65; 4,3] 0,5103
Woche 2	308	79,72 (53,43)	308	63,35 (63,45)	-16,37 (52,22)	307	81,81 (52,64)	307	69,43 (54,16)	-12,37 (43,82)	-4,67 [-11,15; 1,81] 0,1578
Woche 3	306	79,55 (53,09)	306	59,58 (54,68)	-19,97 (45,83)	302	81,23 (52,01)	302	65,77 (50,79)	-15,46 (42,73)	-5,17 [-11,66; 1,32] 0,1185
Woche 4	303	79,97 (53,69)	303	58,51 (55,81)	-21,45 (45,75)	301	80,8 (51,68)	301	64,72 (51,07)	-16,08 (40,11)	-5,76 [-12,26; 0,74] 0,0826

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 16: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-68: Meta-Analyse Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sWASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	358	79,89 (52,87)	358	65,02 (59,63)	-14,87 (49,69)	358	81,87 (50,74)	358	69,6 (46,93)	-12,27 (35,37)	-3,09 [-8,95; 2,76] 0,3003
Woche 2	364	79,65 (52,52)	364	61,21 (60,1)	-18,45 (50,27)	361	81,57 (50,73)	361	67,87 (51,43)	-13,69 (42,15)	-5,23 [-11,07; 0,6] 0,0789
Woche 3	356	79,86 (52,56)	356	57,81 (52,24)	-22,05 (45,01)	346	81,13 (50,25)	346	64,46 (48,87)	-16,67 (41,46)	-5,74 [-11,62; 0,14] 0,0556
Woche 4	352	80,15 (52,97)	352	56,75 (53,07)	-23,4 (44,91)	351	80,7 (49,96)	351	63,55 (48,7)	-17,15 (39,18)	-6,38 [-12,26; -0,5] 0,0333

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-68 und Abbildung 16) für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung wochenweise für 4 Wochen gegenübergestellt. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Dabei zeigt sich zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil für Daridorexant. Dieser ist in Woche 4 für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung statistisch signifikant. Die durchschnittliche Veränderung in der sWASO gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -23,4 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -17,15 Minuten (MWD -6,38 Minuten [95 %-KI: -12,26; -0,5]; p = 0,0333). Die Verringerung der Wachphasen ist somit im Daridorexant-Arm größer als unter einer Optimierten Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.2.5 Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

Studie	Operationalisierung
Info	Die empfundene Gesamtschlafdauer entspricht der Zeit, die die Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in der vorangegangenen Nacht im Schlaf verbracht hatten, basierend darauf, wann sie – wie von ihnen im SDQ berichtet – zu Bett gegangen und aufgewacht waren, wie lange sie brauchten, um einzuschlafen, und wie lange sie während der Nacht wach waren. Die sTST ist die von den Studienteilnehmenden selbst angegebene Zeit, die sie nach dem Einsetzen des Schlafs schlafend verbracht haben, wie sie als Antwort auf Frage 9 des SDQ („Wie lange haben Sie letzte Nacht insgesamt geschlafen?“) angegeben wird. Ein wöchentlicher Durchschnittswert (in Minuten/Tag) wurde für Teilnehmende der Studien mit sTST-Daten von ≥ 2 Tagen in einer bestimmten Woche berechnet. Werte, die außerhalb des gewohnten häuslichen Umfeldes während eines Schlaflaboraufenthaltes berichtet wurden, wurden im Sinne einer Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten – wie sie die FDA im Bereich Onkologie vorgeschlagen hat und in mehreren Verfahren seitens der Bänke des G-BA-Unterausschusses Arzneimittel gutgeheißen wurde – nicht gewertet (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), 2021, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Über die qualitative Analyse hinaus konnte auch mittels quantitativer Analysen gezeigt werden, dass der Schwellenwert für eine für die Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung signifikante Veränderung bei einer Zunahme der Schlafdauer um 55 Minuten pro Nacht liegt (Phillips-Beyer et al., 2022a). Die sTST-Ergebnisse der Studie 301 haben seitens der EMA Eingang in die Fachinformation gefunden (European Medicines Agency (EMA), 2022). Dies ist bei patientenberichteten Endpunkten durchaus nicht selbstverständlich und unterstreicht zusätzlich die Bedeutung dieses Endpunktes.
AC-078A201	Es wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtschlafdauer vom Ausgangswert bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt. Zusätzlich wird der Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die in den Wochen 1, 2, 3 und 4 den Schwellenwert einer für sie signifikanten Veränderung der Schlafdauer um 55 Minuten pro Nacht erreichten, ermittelt (Responder-Analyse). RD, RR und OR werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet.
ID-078A301	Es wird die Veränderung des Mittelwerts der empfundenen Gesamtschlafdauer vom Ausgangswert bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt. Zusätzlich wird der Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die in den Wochen 1, 2, 3 und 4 den Schwellenwert einer für sie signifikanten Veränderung der Schlafdauer um 55 Minuten pro Nacht erreichten, ermittelt (Responder-Analyse). RD, RR und OR werden mit ihren Konfidenzintervallen und p-Werten berechnet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 87 % bis fast 100 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-71), Behandlungsergebnisse zeigt sich ab Woche 2 im Daridorexant-Arm ein Erreichen des klinisch relevanten Schwellenwerts der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten pro Nacht, in Woche 4 werden mit 77,4 Minuten sogar mehr als 75 Minuten erreicht. **Im Zolpidem-Arm wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten in keiner Woche erreicht.** In Woche 4 manifestiert sich dieser deutliche patientenrelevante Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem statistisch signifikant. Die durchschnittliche Veränderung in der sTST gegenüber dem Ausgangswert übertrifft zu Woche 4 im Daridorexant-Arm mit 77,4 Minuten somit den Zolpidem-Vergleichsarm mit 53,23 Minuten (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34]; p = 0,0078) deutlich. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verlängert als unter der Zolpidem.

Als Ergebnis für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-72), zeigt sich in Studie 201 ab Woche 2 im Daridorexant-Arm ein Erreichen der patientenrelevanten Verlängerung um 55 Minuten pro Nacht, in Woche 4 werden mit 77,4 Minuten sogar mehr als 75 Minuten erreicht. Unter Optimierter Versorgung wird der klinisch relevante Schwellenwert von 55 Minuten nur in Woche 3 erreicht, diese Wirkung bestätigt sich jedoch in Woche 4 nicht. In Woche 4 zeigt sich dieser deutliche patientenrelevante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung statistisch signifikant. Die durchschnittliche Veränderung in der sTST gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 77,4 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 52,72 Minuten (MWD 21,1 Minuten [95 %-KI: 5,06; 37,18]; p = 0,0102). Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verlängert als unter einer Optimierten Versorgung.

In Studie 301 zeigt sich für alle 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der sTST gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 22,2 Minuten ([95 %-KI: 13,94; 30,36]; p < 0,0001), für Woche 2 bei 19,0 Minuten ([95 %-KI: 10,81; 27,24]; p < 0,0001), für Woche 3 bei 23,0 Minuten ([95 %-KI: 14,78; 31,24]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei 21,5 Minuten ([95 %-KI: 13,26; 29,74]; p < 0,0001). In beiden Armen wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten in keiner Woche erreicht.

Responder-Analyse (Schwellenwert Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten)

In der Responder-Analyse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-73), zeigt sich in Woche 1 ein statistisch signifikanter Vorteil für Daridorexant gegenüber Zolpidem, das heißt, der Anteil der Responder liegt im Daridorexant-Arm mit 50,0 % signifikant höher als im Zolpidem-Arm mit 27,6 %. **Die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen, ist 2,62-fach höher als unter Zolpidem** (OR 2,62 [95 %-KI: 1,21; 5,72]; p = 0,0151; RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97]; p = 0,0179). Dieser Vorteil bleibt numerisch über die Zeit erhalten, bei fehlender statistischer Signifikanz. Der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm beträgt in Woche 2 50,9 % gegenüber dem Zolpidem-Arm mit 37,3 %, in Woche 3 60,7 % gegenüber 50,9 % und in Woche 4 63,2 % gegenüber 49,2 %.

In der Responder-Analyse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-74), zeigt sich in Studie 201 ein kontinuierlicher Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung, der in den Wochen 1, 2 und 4 statistisch signifikant ist. **Dies bedeutet, dass die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten**

Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen, über die Zeit bis zu 2,72-fach höher ist als unter einer Optimierten Versorgung. Der Anteil der Responder liegt hierbei im Daridorexant-Arm für Woche 1 mit 50 % signifikant höher als im Vergleichsarm einer Optimierten Versorgung mit 29,3 % (OR 2,41 [95 %-KI: 1,12; 5,21]; p = 0,0252; RR 1,71 [95 %-KI: 1,06, 2,75]; p = 0,0285). In Woche 2 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 50,9 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 27,6 % (OR 2,72 [95 %-KI: 1,25; 5,9]; p = 0,0115; RR 1,84 [95 %-KI: 1,13, 3,01]; p = 0,0141). In Woche 3 ist ein numerischer Vorteil für Daridorexant zu beobachten. Der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm beträgt 60,7 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 44,2 %, bei fehlender statistischer Signifikanz. In Woche 4 ist der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm mit 63,2 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 40,4 % wieder signifikant höher (OR 2,53 [95 %-KI: 1,19; 5,39]; p = 0,0157; RR 1,57 [95 %-KI: 1,08, 2,27]; p = 0,0185).

In Studie 301 zeigt sich für alle 4 Wochen ein statistisch signifikanter kontinuierlicher Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. **Dies bedeutet, dass die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen, über die Zeit bis zu 3,18-fach höher ist als unter einer Optimierten Versorgung**. Der Anteil der Responder liegt im Daridorexant-Arm für Woche 1 mit 24,9 % signifikant höher als unter einer Optimierten Versorgung mit 9,4 % (OR 3,18 [95 %-KI: 2,01; 5,05]; p < 0,0001; RR 2,64 [95 %-KI: 1,77, 3,92]; p < 0,0001). In Woche 2 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 32,5 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 16,6 % (OR 2,41 [95 %-KI: 1,64; 3,54]; p < 0,0001; RR 1,95 [95 %-KI: 1,45, 2,63]; p < 0,0001). In Woche 3 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 36,3 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 16,6 % (OR 2,87 [95 %-KI: 1,96; 4,21]; p < 0,0001; RR 2,19 [95 %-KI: 1,63, 2,94]; p < 0,0001). In Woche 4 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 40,6 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 21,6 % (OR 2,48 [95 %-KI: 1,73; 3,55]; p < 0,0001; RR 1,88 [95 %-KI: 1,46, 2,43]; p < 0,0001).

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) sowohl für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) als auch für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) auf Ebene der Einzelstudien zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil von Daridorexant. Darüber hinaus zeigt sich für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die vierte Woche ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer optimierten Versorgung. **Die patientenrelevante Verlängerung der Gesamtschlafdauer ist mit 77,4 Minuten deutlich größer als im Zolpidem-Vergleichsarm mit 53,23 Minuten**. Für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich in Studie 201 für die vierte Woche ein signifikanter Vorteil von Daridorexant, **ebenfalls mit einer patientenrelevanten Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer von 77,4 Minuten gegenüber 52,72 Minuten unter einer Optimierten Versorgung**. In Studie 301 zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Daridorexant, ohne Erreichen des klinisch relevanten Schwellenwerts der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten.

Bei der Responder-Analyse zeigt sich sowohl für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) als auch für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil von Daridorexant im Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten erreichen. Für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) ist dieser Vorteil in Woche 1 signifikant, mit einer 2,62-fach höheren Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen. Für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich auf Ebene der Einzelstudien in Studie 201 ein signifikanter Vorteil von Daridorexant in den Wochen 1, 2 und 4, mit einer bis zu 2,72-fach höheren Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen. In Studie 301 zeigt sich in allen vier Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant mit einer bis zu 3,18-fach höheren Chance gegenüber einer Optimierten Versorgung, den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen.

Tabelle 4-71: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

sTST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	314,55 (48,74)	56	363,65 (53,81)	49,1 (42,06)	58	322,64 (53,07)	58	362,51 (60,58)	39,87 (36,29)	5,73 [-10,11; 21,58] 0,4765
Woche 2	57	316,65 (48,7)	57	374,62 (51,68)	57,97 (41,94)	59	321,85 (52,99)	59	366,58 (57,86)	44,73 (35,99)	11,75 [-4,05; 27,54] 0,1442
Woche 3	56	314,6 (49,51)	56	381,97 (55,72)	67,38 (56,08)	53	321,06 (55,03)	53	372,89 (64,71)	51,83 (43,01)	13,15 [-2,85; 29,16] 0,1068
Woche 4	57	316,05 (49,25)	57	393,45 (59,59)	77,4 (58,72)	59	321,85 (52,99)	59	375,08 (60,15)	53,23 (35,5)	21,54 [5,74; 37,34] 0,0078

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-72: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sTST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	314,55 (48,74)	56	363,65 (53,81)	49,1 (42,06)	58	323,43 (55,69)	58	356,73 (55,4)	33,31 (37,34)	11,3 [-4,8; 27,31] 0,1684
Woche 2	57	316,65 (48,7)	57	374,62 (51,68)	57,97 (41,94)	58	323,07 (55,77)	58	364,42 (56,9)	41,35 (44,96)	14,2 [-1,8; 30,27] 0,0815
Woche 3	56	314,6 (49,51)	56	381,97 (55,72)	67,38 (56,08)	52	321,63 (58,1)	52	377,21 (54,43)	55,58 (46,56)	10,3 [-5,9; 26,55] 0,2109
Woche 4	57	316,05 (49,25)	57	393,45 (59,59)	77,4 (58,72)	57	322,93 (56,26)	57	375,66 (47,76)	52,72 (50,32)	21,1 [5,06; 37,18] 0,0102

Studie 301											
Woche 1	309	313,18 (57,6)	309	345,69 (67,12)	32,51 (44,91)	307	315,88 (53,3)	307	325,95 (59,31)	10,07 (34,86)	22,2 [13,94; 30,36] < 0,0001
Woche 2	308	313,15 (57,69)	308	350,87 (72,99)	37,72 (50,39)	307	315,88 (53,3)	307	334,35 (62,06)	18,47 (41,96)	19,0 [10,81; 27,24] < 0,0001
Woche 3	306	313,25 (57,56)	306	354,74 (72,74)	41,49 (51,26)	302	316,43 (53,05)	302	334,12 (64,54)	17,69 (43,9)	23,0 [14,78; 31,24] < 0,0001
Woche 4	303	313,34 (57,7)	303	359,0 (74,76)	45,66 (54,93)	301	316,47 (52,39)	301	340,09 (64,63)	23,61 (45,23)	21,5 [13,26; 29,74] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-73: Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

Responder sTST	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[a]	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Studie 201					
Woche 1	56	28 (50,0)	58	16 (27,6)	2,62 [1,21; 5,72]; 0,0151 1,81 [1,11, 2,97]; 0,0179 0,22 [0,05; 0,39]; 0,0133
Woche 2	57	29 (50,9)	59	22 (37,3)	1,74 [0,83; 3,65]; 0,1418 1,36 [0,9, 2,07]; 0,1449 0,14 [-0,04; 0,32]; 0,1255
Woche 3	56	34 (60,7)	53	27 (50,9)	1,49 [0,7; 3,18]; 0,3052 1,19 [0,85, 1,67]; 0,3088 0,1 [-0,09; 0,29]; 0,2951
Woche 4	57	36 (63,2)	59	29 (49,2)	1,77 [0,84; 3,72]; 0,1301 1,28 [0,93, 1,78]; 0,1324 0,14 [-0,04; 0,32]; 0,1248

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-74: Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Responder sTST	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[b]**		**Behandlungseffekt**
Studie[a]	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Studie 201					
Woche 1	56	28 (50,0)	58	17 (29,3)	2,41 [1,12; 5,21]; 0,0252 1,71 [1,06, 2,75]; 0,0285 0,21 [0,03; 0,39]; 0,019
Woche 2	57	29 (50,9)	58	16 (27,6)	2,72 [1,25; 5,9]; 0,0115 1,84 [1,13, 3,01]; 0,0141 0,23 [0,06; 0,4]; 0,0093
Woche 3	56	34 (60,7)	52	23 (44,2)	1,95 [0,91; 4,19]; 0,0879 1,37 [0,95, 1,99]; 0,0941 0,16 [-0,03; 0,35]; 0,0915
Woche 4	57	36 (63,2)	57	23 (40,4)	2,53 [1,19; 5,39]; 0,0157 1,57 [1,08, 2,27]; 0,0185 0,23 [0,05; 0,41]; 0,0116
Studie 301					
Woche 1	309	77 (24,9)	307	29 (9,4)	3,18 [2,01; 5,05]; < 0,0001 2,64 [1,77, 3,92]; < 0,0001 0,15 [0,09; 0,21]; < 0,0001
Woche 2	308	100 (32,5)	307	51 (16,6)	2,41 [1,64; 3,54]; < 0,0001 1,95 [1,45, 2,63]; < 0,0001 0,16 [0,09; 0,23]; < 0,0001
Woche 3	306	111 (36,3)	302	50 (16,6)	2,87 [1,96; 4,21]; < 0,0001 2,19 [1,63, 2,94]; < 0,0001 0,2 [0,13; 0,27]; < 0,0001
Woche 4	303	123 (40,6)	301	65 (21,6)	2,48 [1,73; 3,55]; < 0,0001 1,88 [1,46, 2,43]; < 0,0001 0,19 [0,12; 0,26]; < 0,0001

a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 17: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-75: Meta-Analyse Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sTST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	365	313,39 (56,27)	365	348,44 (65,51)	35,05 (44,83)	365	317,08 (53,68)	365	330,84 (59,7)	13,76 (36,23)	20,7 [13,12; 28,34] < 0,0001
Woche 2	365	313,7 (56,33)	365	354,58 (70,56)	40,88 (49,66)	365	317,02 (53,69)	365	339,13 (62,18)	22,11 (43,21)	18,5 [10,88; 26,09] < 0,0001
Woche 3	362	313,46 (56,33)	362	358,95 (70,99)	45,5 (52,79)	354	317,19 (53,77)	354	340,45 (64,91)	23,26 (46,23)	21,3 [13,63; 28,9] < 0,0001
Woche 4	360	313,77 (56,39)	360	364,46 (73,58)	50,69 (56,66)	358	317,5 (52,99)	358	345,75 (63,54)	28,25 (47,22)	21,5 [13,86; 29,13] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-76: Meta-Analyse Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Responder sTST	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[b]**		**Behandlungseffekt**
Studie[a]	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Metaanalyse					
Woche 1	365	105 (28,8)	365	46 (12,6)	2,8 [1,91; 4,11]; < 0,0001 2,28 [1,67, 3,13]; < 0,0001 0,16 [0,1; 0,22]; < 0,0001
Woche 2	365	129 (35,3)	365	67 (18,4)	2,43 [1,73; 3,42]; < 0,0001 1,93 [1,49, 2,49]; < 0,0001 0,17 [0,11; 0,23]; < 0,0001
Woche 3	362	145 (40,1)	354	73 (20,6)	2,57 [1,84; 3,59]; < 0,0001 1,94 [1,53, 2,47]; < 0,0001 0,19 [0,12; 0,26]; < 0,0001
Woche 4	360	159 (44,2)	358	88 (24,6)	2,43 [1,77; 3,34]; < 0,0001 1,8 [1,45, 2,23]; < 0,0001 0,2 [0,13; 0,27]; < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.

b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-75 und Abbildung 17) für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung wochenweise für 4 Wochen gegenübergestellt. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich für alle vier Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die patientenrelevante Verlängerung der Gesamtschlafdauer ist damit in allen vier Wochen unter Daridorexant-Behandlung größer als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung, im Mittel ohne Erreichen des klinisch relevanten Schwellenwerts der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der sTST gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei 35,05 vs. 13,76 Minuten (MWD 20,7 Minuten [95 %-KI: 13,12; 28,34]; p < 0,0001), für Woche 2 bei 40,88 vs. 22,11 Minuten (MWD 18,5 Minuten [95 %-KI: 10,88; 26,09]; p < 0,0001), für Woche 3 bei 45,5 vs. 23,26 Minuten (MWD 21,3 Minuten [95 %-KI: 13,63; 28,9]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei 50,69 vs. 28,25 Minuten (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13]; p < 0,0001).

In der Meta-Analyse der Responder-Analyse (Tabelle 4-76) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung wochenweise für 4 Wochen gegenübergestellt. Es zeigt sich für alle vier Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. **Dies bedeutet, dass die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen, über die Zeit bis zu 2,8-fach höher ist als unter einer Optimierten Versorgung.** Der Anteil der Responder liegt im Daridorexant-Arm für Woche 1 mit 28,8 % signifikant höher als unter einer Optimierten Versorgung mit 12,6 % (OR 2,8 [95 %-KI: 1,91; 4,11]; p < 0,0001; RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13]; p < 0,0001). In Woche 2 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 35,3 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 18,4 % (OR 2,43 [95 %-KI: 1,73; 3,42]; p < 0,0001; RR 1,93 [95 %-KI: 1,49, 2,49]; p < 0,0001). In Woche 3 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 40,1 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 20,6 % (OR 2,57 [95 %-KI: 1,84; 3,59]; p < 0,0001; RR 1,94 [95 %-KI: 1,53, 2,47]; p < 0,0001). In Woche 4 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 44,2 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 24,6 % (OR 2,43 [95 %-KI: 1,77; 3,34]; p < 0,0001; RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23]; p < 0,0001).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt

sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.2.6 Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO)

Studie	Operationalisierung
Info	Der empfundene verzögerte Schlafbeginn wurde mit Hilfe von SDQ-Fragen zur Zeitspanne, die zum Einschlafen benötigt wurde, erfasst. Ein wöchentlicher Durchschnittswert (in Minuten/Tag) wurde für Teilnehmende mit sLSO-Daten von ≥ 2 Tagen in einer bestimmten Woche berechnet. Der sLSO ist definiert als die Zeit, die die Studienteilnehmenden als Antwort auf Frage 5 des SDQ („Wie lange haben Sie gebraucht, um einzuschlafen?“) angegeben haben.
AC-078A201	Es wird die Veränderung des Mittelwerts des empfundenen verzögerten Schlafbeginns vom Ausgangswert (Mittelwert der 2 PSG-Nächte während der Startphase bei Visite 2) bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 (4. Woche war der Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen zu Hause über die sieben aufeinanderfolgenden Tage unmittelbar vor der PSG bei Visite 5) ermittelt.
ID-078A301	Es wird die Veränderung des Mittelwerts des empfundenen verzögerten Schlafbeginns vom Ausgangswert (Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden) bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 (Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden) ermittelt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AC-078A201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 88 % bis fast 100 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-79, zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem keine signifikanten Unterschiede. Dies ist klinisch bedeutsam, weil Benzodiazepine und Z-Produkte eigentlich dafür bekannt sind, dass sie besonders rasch müde machen. Die hier präsentierten Daten zeigen hingegen nur einen numerischen Unterschied zwischen Daridorexant und Zolpidem, der statistisch nicht signifikant ist.

Als Ergebnis für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-80, zeigt sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und die Optimierte Versorgung für die erste Woche in Studie 201 ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im sLSO gegenüber dem Ausgangswert ist mit -20,19 Minuten im Daridorexant-Arm größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -7,29 Minuten (MWD -11,16 Minuten [95 %-KI: -17,64; -4,68]; p = 0,0008). Für die darauffolgenden Wochen (2-4) zeigt sich für Daridorexant ein numerischer Vorteil gegenüber einer Optimierten Versorgung ohne statistische Signifikanz. Die empfundene Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

In Studie 301 zeigt sich für alle 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung des Endpunkts gegenüber dem Ausgangswert ist im Daridorexant-Arm größer als im Vergleichsarm einer Optimierten Versorgung. Die empfundene Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung im sLSO unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt in Studie 301 für Woche 1 bei -8,39 Minuten ([95 %-KI: -12,89; -3,89]; p = 0,0003), für Woche 2 bei -7,25 Minuten ([95 %-KI: -11,76; -2,75]; p =

0,0016), für Woche 3 bei -8,32 Minuten ([95 %-KI: -12,84; -3,81]; p = 0,0003) und für Woche 4 bei -7,38 Minuten ([95 %-KI: -11,9; -2,86]; p = 0,0014).

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse, ein Effekt, den man bei den unterschiedlichen Wirkmechanismen nicht unbedingt erwartet hätte. Die Verringerung hinsichtlich der empfundenen Zeit bis zum Einschlafen kann demnach unter Daridorexant ähnlich schnell erreicht werden wie unter der Vergleichstherapie Zolpidem. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich auf Ebene der Einzelstudien regelhaft ein signifikanter Vorteil von Daridorexant. Die empfundene Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-79: Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

sLSO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	58,33 (30,87)	56	38,14 (24,81)	-20,19 (22,52)	58	50,22 (21,76)	58	35,99 (21,75)	-14,23 (14,56)	-1,24 [-7,09; 4,61] 0,6766
Woche 2	57	57,56 (30,66)	57	39,54 (25,17)	-18,02 (22,41)	59	51,58 (25,04)	59	34,44 (17,37)	-17,13 (17,96)	1,96 [-3,87; 7,79] 0,5079
Woche 3	56	58,53 (30,97)	56	36,72 (21,95)	-21,81 (24,82)	53	51,68 (25,38)	53	32,82 (15,5)	-18,86 (18,9)	0,71 [-5,19; 6,62] 0,8120
Woche 4	57	58,26 (30,8)	57	34,61 (23,67)	-23,65 (24,12)	59	51,58 (25,04)	59	31,59 (16,73)	-19,98 (19,28)	0,13 [-5,69; 5,96] 0,9641

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-80: Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sLSO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	58,33 (30,87)	56	38,14 (24,81)	-20,19 (22,52)	58	54,93 (22,6)	58	47,64 (21,21)	-7,29 (18,05)	-11,16 [-17,64; -4,68] 0,0008
Woche 2	57	57,56 (30,66)	57	39,54 (25,17)	-18,02 (22,41)	58	54,71 (22,74)	58	40,12 (22,44)	-14,59 (18,49)	-2,46 [-8,94; 4,01] 0,4535
Woche 3	56	58,53 (30,97)	56	36,72 (21,95)	-21,81 (24,82)	52	55,76 (23,4)	52	37,96 (24,48)	-17,8 (20,86)	-2,69 [-9,24; 3,87] 0,4204
Woche 4	57	58,26 (30,8)	57	34,61 (23,67)	-23,65 (24,12)	57	54,84 (22,92)	57	38,53 (19,93)	-16,32 (21,16)	-5,31 [-11,79; 1,17] 0,1079

Studie 301											
Woche 1	309	60,6 (34,25)	309	49,68 (37,24)	-10,93 (26,03)	307	58,53 (32,16)	307	56,52 (36,38)	-2,0 (28,05)	-8,39 [-12,89; -3,89] 0,0003
Woche 2	308	60,67 (34,29)	308	48,18 (38,07)	-12,49 (27,91)	307	58,53 (32,16)	307	53,95 (33,66)	-4,58 (27,17)	-7,25 [-11,76; -2,75] 0,0016
Woche 3	306	60,7 (34,36)	306	45,89 (36,75)	-14,8 (27,64)	302	58,02 (30,96)	302	52,5 (34,14)	-5,51 (30,01)	-8,32 [-12,84; -3,81] 0,0003
Woche 4	303	60,51 (34,37)	303	44,36 (36,32)	-16,14 (27,91)	301	57,89 (30,85)	301	49,79 (32,75)	-8,1 (28,7)	-7,38 [-11,9; -2,86] 0,0014

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 18: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-81: Meta-Analyse Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sLSO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	365	60,26 (33,73)	365	47,91 (35,83)	-12,35 (25,72)	365	57,95 (30,84)	365	55,11 (34,55)	-2,84 (26,76)	-8,9 [-13,03; -4,78] < 0,0001
Woche 2	365	60,19 (33,72)	365	46,83 (36,46)	-13,35 (27,17)	365	57,92 (30,86)	365	51,75 (32,51)	-6,17 (26,22)	-6,57 [-10,69; -2,44] 0,0018
Woche 3	362	60,36 (33,83)	362	44,47 (35,01)	-15,89 (27,31)	354	57,69 (29,95)	354	50,37 (33,28)	-7,32 (29,15)	-7,52 [-11,66; -3,37] 0,0004
Woche 4	360	60,15 (33,8)	360	42,82 (34,78)	-17,33 (27,45)	358	57,41 (29,73)	358	48,0 (31,31)	-9,41 (27,78)	-7,06 [-11,2; -2,92] 0,0008

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-81 und Abbildung 18) für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung wochenweise für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung für alle 4 Wochen. Die durchschnittliche Veränderung im sLSO gegenüber dem Ausgangswert ist im Daridorexant-Arm signifikant größer als unter einer Optimierten Versorgung.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung im sLSO unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei -8,9 Minuten ([95 %-KI: -13,03; -4,78]; p < 0,0001), für Woche 2 bei -6,57 Minuten ([95 %-KI: -10,69; -2,44]; p = 0,0018), für Woche 3 bei -7,52 Minuten ([95 %-KI: -11,66; -3,37]; p = 0,0004) und für Woche 4 bei -7,06 Minuten ([95 %-KI: -11,2; -2,92]; p = 0,0008). Die empfundene Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.2.7 Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen – RCT

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Tagesaktivität (IDSIQ)

Studie	Operationalisierung
Info	Der neu entwickelte und validierte *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) ist die erste selbstberichtete Patientenbefragung zur Bewertung der Tagesaktivität bei Menschen mit Schlaflosigkeit. Die Validierung des IDSIQ wurde kürzlich beschrieben (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b). Diese Studien, die sich eng an den Leitfaden der Food and Drug Administration für die Industrie zu patientenberichteten Endpunkten (engl. *Patient-reported Outcomes*, PRO) orientieren, unterstützen die Verwendung des IDSIQ als zweckgebundene Messung für die Ableitung gültiger und zuverlässiger Endpunkte bei Schlaflosigkeit im Rahmen klinischer und praxisnaher Studien. Der Gesamtwert zur Tagesaktivität umfasst die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, die auf insgesamt 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität fußen (Hudgens et al., 2021, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b). Der Zeitraum, auf den sich die Fragen beziehen (engl. *Recall Period*) ist ‚heute'. Der IDSIQ wurde für das abendliche Ausfüllen mit einem elektronischen Handgerät entwickelt. Jede Einzelfrage (individuelle Zustandsbeschreibung) wird auf einer 11-stufigen numerischen Skala (von 0 bis 10) bewertet, wobei niedrigere Punktzahlen ein besseres Funktionieren am Tag anzeigen. Umgekehrt weisen höhere Werte, sowohl für den Gesamtwert als auch jeweils für die einzelnen Domänen, auf eine stärkere Belastung aufgrund der Schlaflosigkeit während des Tages hin. Als Teil der quantitativen Validierung des IDSIQ wurde die klinisch wichtige Veränderung der IDSIQ-Werte (auch als Responder-Definition bezeichnet) bestimmt, um die klinische Aussagekraft der Wirkung zu bewerten (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020b). Ein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen muss noch festgestellt werden. Die Einzelfragen bzw. Symptomskalen des IDSIQ spiegeln häufige Faktoren zur Beeinträchtigung der Tagesaktivität aufgrund von Schlaflosigkeit in der klinischen Praxis wider (Moul et al., 2002). Für die Symptomskalen Tagesschläfrigkeit und Stimmung können Werte von 0-40 erreicht werden. Eine Reduktion um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert gilt als Hinweis auf eine klinisch bedeutsame Verbesserung. Für die Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition können Werte von 0-60 erreicht werden, wobei eine Verringerung um ≥ 9 Punkte gegenüber dem Ausgangswert eine klinisch bedeutsame Verbesserung widerspiegelt. Für den Gesamtwert (engl. *Total Score*) zur Tagesaktivität können Werte von 0 bis 140 erreicht werden. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung wird durch eine Verringerung um ≥ 17 Punkte gegenüber dem Ausgangswert angezeigt (Phillips-Beyer et al., 2022b).
AC-078A201	Die Tagesaktivität, bewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) wird in Studie 201 nicht erfasst.

Studie	Operationalisierung
ID-078A301	Der Fragebogen IDSIQ wurde von den Studienteilnehmenden ohne Eingaben oder Eingriffe des Studienpersonals jeden Abend vor dem abendlichen SDQ auf dem Tablet-Computer ausgefüllt. Der zeitliche Verlauf war vom Screening (Visite 1) bis zum Ende der Behandlung (Visite 10). Es werden die Änderungen der Werte für die Tagesaktivität (gemessen mittels IDSIQ-Gesamtwert), die Symptome Aufmerksamkeit/Kognition (gemessen mit der Symptomskala zu Wachsamkeit/Kognition des IDSIQ), Stimmung (gemessen mit der Symptomskala zur Stimmung des IDSIQ) und Tagesschläfrigkeit (gemessen mit der Symptomskala zur Tagesschläfrigkeit des IDSIQ), sowie die individuellen Zustandsbeschreibungen (wie mittels Einzelfragen zur Tagesaktivität gemessen) vom Ausgangswert [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis zu den Wochen 1, 2, 3 und 4 ermittelt. Zusätzlich wird der Anteil der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, die nach 4 Wochen eine klinisch bedeutsame Verbesserung des IDSIQ-Gesamtwerts von ≥ 17 Punkten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition von ≥ 9 Punkten sowie eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskalen Stimmung und Tagesschläfrigkeit von ≥ 4 Punkten erreichten, ermittelt. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung als Responder eingestuft werden, wenn sie die gemäß IQWIG-Methodenhandbuch gültigen Schwellenwerte einer Verringerung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 15 % erreichen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), 2022) (siehe Abschnitt 4.2.5.4, Ergebnisdarstellung in Anhang 4-G).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ID-078A301	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie 201 liegen keine IDSIQ-Daten vor. Die Auswertung für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in der Studie ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (IDSIQ) sind mit 97 % bis fast 100 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es

können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Tagesaktivität (selbstbewertet mittels IDSIQ-Gesamtwert (engl. Total Score)), die Symptome Aufmerksamkeit/Kognition (gemessen mit der Symptomskala zu Wachsamkeit/Kognition des IDSIQ), Stimmung (gemessen mit der Symptomskala zur Stimmung des IDSIQ) und Tagesschläfrigkeit (gemessen mit der Symptomskala zur Tagesschläfrigkeit des IDSIQ), sowie die individuellen Zustandsbeschreibungen (wie mittels Einzelfragen zur Tagesaktivität gemessen) liegen Ergebnisse für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt als Gesamtwert für die Tagesaktivität in Tabelle 4-84, zeigt sich über den Gesamtzeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Tagesaktivität (Gesamtwert) gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei -3,89 ([95 % KI: -6,76; -1,01]; p = 0,0080), in Woche 2 bei -5,12 ([95 % KI: -7,99; -2,24]; p = 0,0005), für Woche 3 bei -6,81 ([95 % KI: -9,69; -3,93]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei -7,08 ([95 % KI: -9,96; -4,2]; p < 0,0001). Dies bedeutet, dass in allen vier Wochen die Verbesserung im Gesamtwert der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm im Mittel signifikant größer ist als unter einer Optimierten Versorgung.

Als Ergebnis für die Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt mittels der IDSIQ-Symptomskala zu Aufmerksamkeit/Kognition in Tabelle 4-85, zeigt sich über den Gesamtzeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Aufmerksamkeit/Kognition gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei -1,39 ([95 % KI: -2,61; -0,17]; p = 0,0255), für Woche 2 bei -1,88 ([95 % KI: -3,1; -0,67]; p = 0,0024), für Woche 3 bei -2,62 ([95 % KI: -3,84; -1,4]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei -2,66 ([95 % KI: -3,89; -1,44]; p < 0,0001). Dies bedeutet, dass in allen vier Wochen die Verbesserung der Aufmerksamkeit/Kognition gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm im Mittel signifikant größer ist als unter einer Optimierten Versorgung.

Als Ergebnis für die Symptomskala Stimmung für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt mittels der IDSIQ-Symptomskala zu Stimmung in Tabelle 4-86, zeigt sich über den Gesamtzeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Stimmung gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer

Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei -1,54 ([95 % KI: -2,48; -0,61]; p = 0,0012), für Woche 2 bei -2,0 ([95 % KI: -2,94; -1,07]; p < 0,0001), für Woche 3 bei -2,5 ([95 % KI: -3,43; -1,56]; p < 0,0001) und für Woche 4 bei -2,68 ([95 % KI: -3,62; -1,75]; p < 0,0001). Dies bedeutet, dass in allen vier Wochen die Verbesserung der Stimmung gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm im Mittel signifikant größer ist als unter einer Optimierten Versorgung. **In Woche 4 wird im Mittel sogar der klinisch relevante Schwellenwert der Verringerung um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant-Behandlung erreicht (Mittelwertveränderung -4,06; SD 6,14)**. Unter einer Optimierten Versorgung wird dieser nicht erreicht (Mittelwertveränderung -1,22; SD 5,25).

Als Ergebnis für die Symptomskala Tagesschläfrigkeit für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt mittels der IDSIQ-Symptomskala zu Tagesschläfrigkeit in Tabelle 4-87, zeigt sich über den Gesamtzeitraum im Mittel ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Tagesschläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 1 bei -0,96 ([95 % KI: -1,81; -0,1]; p = 0,0286), für Woche 2 bei -1,23 ([95 % KI: -2,09; -0,38]; p = 0,0048), für Woche 3 bei -1,68 ([95 % KI: -2,54; -0,82]; p = 0,0001) und für Woche 4 bei -1,73 ([95 % KI: -2,59; -0,87]; p = 0,0001). Dies bedeutet, dass in allen vier Wochen die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm signifikant größer ist als unter einer Optimierten Versorgung.

Als Ergebnis für die Responder-Analyse (Tabelle 4-88) für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich sowohl für den IDSIQ-Gesamtwert als auch für die drei Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung des IDSIQ-Gesamtwerts von ≥ 17 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 35,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 22,3 % (OR 1,93 [95 %-KI: 1,35; 2,77]; p = 0,0003; RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08]; p = 0,0004). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition von ≥ 9 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 31,7 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 17,9 % (OR 2,12 [95 %-KI: 1,45; 3,11]; p = 0,0001; RR 1,77 [95 %-KI: 1,32; 2,37]; p = 0,0001). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Stimmung von ≥ 4 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 23,9 % (OR 2,26 [95 %-KI: 1,6; 3,21]; p < 0,0001; RR 1,74 [95 %-KI: 1,37; 2,21]; p < 0,0001). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Tagesschläfrigkeit von ≥ 4 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 30,9 % (OR 1,59 [95 %-KI: 1,14; 2,22]; p = 0,0064; RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67]; p = 0,0068).

Als Ergebnis für die individuellen 14 symptombezogenen Zustandsbeschreibungen des Fragebogens für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in

Tabelle 4-89 bis Tabelle 4-102, zeigt sich über den Gesamtzeitraum für alle Zustandsbeschreibungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung, außer in der ersten Woche für die Zustandsbeschreibung IDSI103 – Vergesslich (Tabelle 4-91), in den ersten beiden Wochen für die Zustandsbeschreibung IDSI113 – Schläfrig (Tabelle 4-101) und in der ersten Woche für die Zustandsbeschreibung IDSI114 – Wach/Aufmerksam (Tabelle 4-102). Dies bedeutet, dass bis auf die genannten drei Zustandsbeschreibungen, in allen vier Wochen die Verbesserung der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm im Mittel signifikant größer ist als unter einer Optimierten Versorgung.

Zusammenfassend zeigt sich für alle Endpunkte zur Tagesaktivität (IDSIQ) für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) ein signifikanter Vorteil von Daridorexant. Dies bedeutet, dass in allen vier Wochen die Verbesserung der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm im Mittel signifikant größer ist als unter einer Optimierten Versorgung. Für den Endpunkt Stimmung wird in Woche 4 der klinisch relevante Schwellenwert der Verringerung um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant-Behandlung erreicht. Sowohl beim IDSIQ-Gesamtwert als auch bei den einzelnen Symptomskalen werden die klinisch relevanten Schwellenwerte einer Verbesserung unter Daridorexant mit einer bis zu 2,26-fach höheren Chance erreicht als unter einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-84: Tagesaktivität (IDQTOT – Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	74,52 (25,16)	309	67,86 (26,27)	-6,66 (13,16)	306	73,44 (24,63)	306	70,74 (25,0)	-2,7 (12,6)	-3,89 [-6,76; -1,01] 0,0080
Woche 2	309	74,52 (25,16)	309	64,21 (25,53)	-10,31 (16,43)	303	73,6 (24,67)	303	68,43 (25,68)	-5,16 (14,58)	-5,12 [-7,99; -2,24] 0,0005
Woche 3	304	74,63 (24,89)	304	62,01 (26,23)	-12,61 (17,78)	301	73,81 (24,64)	301	68,17 (25,38)	-5,64 (14,89)	-6,81 [-9,69; -3,93] < 0,0001
Woche 4	303	74,35 (25,2)	303	60,5 (26,8)	-13,86 (18,97)	301	73,66 (24,57)	301	67,11 (25,55)	-6,55 (16,03)	-7,08 [-9,96; -4,2] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-85: Tagesaktivität (IDQALERT – Aufmerksamkeit/Kognition) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQALERT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	32,29 (10,55)	309	29,55 (10,98)	-2,74 (5,64)	306	32,16 (10,23)	306	30,81 (10,28)	-1,36 (5,18)	-1,39 [-2,61; -0,17] 0,0255
Woche 2	309	32,29 (10,55)	309	27,95 (10,73)	-4,34 (7,16)	303	32,24 (10,24)	303	29,74 (10,63)	-2,5 (6,21)	-1,88 [-3,1; -0,67] 0,0024
Woche 3	304	32,3 (10,46)	304	26,84 (11,11)	-5,46 (7,63)	301	32,32 (10,23)	301	29,48 (10,51)	-2,84 (6,21)	-2,62 [-3,84; -1,4] < 0,0001
Woche 4	303	32,22 (10,59)	303	26,3 (11,37)	-5,92 (8,17)	301	32,26 (10,2)	301	29,02 (10,56)	-3,23 (6,93)	-2,66 [-3,89; -1,44] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-86: Tagesaktivität (IDQMOOD – Stimmung) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQMOOD (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	19,75 (8,56)	309	17,72 (8,89)	-2,03 (4,39)	306	19,05 (8,77)	306	18,62 (8,95)	-0,43 (4,28)	-1,54 [-2,48; -0,61] 0,0012
Woche 2	309	19,75 (8,56)	309	16,73 (8,63)	-3,03 (5,23)	303	19,08 (8,79)	303	18,12 (8,98)	-0,96 (4,79)	-2,0 [-2,94; -1,07] < 0,0001
Woche 3	304	19,8 (8,46)	304	16,23 (8,8)	-3,57 (5,86)	301	19,15 (8,79)	301	18,19 (8,95)	-0,96 (5,14)	-2,5 [-3,43; -1,56] < 0,0001
Woche 4	303	19,71 (8,54)	303	15,65 (8,85)	-4,06 (6,14)	301	19,1 (8,77)	301	17,88 (8,95)	-1,22 (5,25)	-2,68 [-3,62; -1,75] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-87: Tagesaktivität (IDQSLEEP – Tagesschläfrigkeit) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQSLEEP (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	22,48 (7,21)	309	20,58 (7,58)	-1,9 (3,96)	306	22,23 (6,95)	306	21,31 (6,97)	-0,92 (4,01)	-0,96 [-1,81; -0,1] 0,0286
Woche 2	309	22,48 (7,21)	309	19,54 (7,49)	-2,94 (5,0)	303	22,27 (6,95)	303	20,57 (7,24)	-1,7 (4,5)	-1,23 [-2,09; -0,38] 0,0048
Woche 3	304	22,52 (7,14)	304	18,94 (7,59)	-3,58 (5,28)	301	22,34 (6,94)	301	20,5 (6,98)	-1,84 (4,5)	-1,68 [-2,54; -0,82] 0,0001
Woche 4	303	22,43 (7,22)	303	18,55 (7,82)	-3,88 (5,68)	301	22,3 (6,93)	301	20,21 (7,07)	-2,09 (4,93)	-1,73 [-2,59; -0,87] 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-88: Tagesaktivität (Responder IDSIQ) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Responder IDSIQ	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[b]**		**Behandlungseffekt**
Studie[a]	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Studie 301					
IDQTOT ≥ 17	303	108 (35,6)	301	67 (22,3)	1,93 [1,35; 2,77]; 0,0003 1,6 [1,24, 2,08]; 0,0004 0,13 [0,06; 0,2]; 0,0004
IDQALERT ≥ 9	303	96 (31,7)	301	54 (17,9)	2,12 [1,45; 3,11]; 0,0001 1,77 [1,32, 2,37]; 0,0001 0,14 [0,07; 0,21]; 0,0001
IDQMOOD ≥ 4	303	126 (41,6)	301	72 (23,9)	2,26 [1,6; 3,21]; < 0,0001 1,74 [1,37, 2,21]; < 0,0001 0,18 [0,11; 0,25]; < 0,0001
IDQSLEEP ≥ 4	303	126 (41,6)	301	93 (30,9)	1,59 [1,14; 2,22]; 0,0064 1,35 [1,09, 1,67]; 0,0068 0,11 [0,03; 0,19]; 0,0047

a: Dargestellt ist die Veränderung der einzelnen IDSIQ Endpunkte von Woche 4 zur Baseline gemessen an den klinisch relevanten Schwellwerten der jeweiligen Endpunkte.

b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-89: Tagesaktivität (IDSI101 - Klarer Kopf - ausgeschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,75 (1,91)	309	5,2 (1,98)	0,46 (1,09)	306	4,76 (1,91)	306	4,96 (1,88)	0,2 (0,96)	0,26 [0,04; 0,48] 0,0215
Woche 2	309	4,75 (1,91)	309	5,52 (1,93)	0,77 (1,33)	303	4,75 (1,91)	303	5,17 (1,94)	0,42 (1,12)	0,36 [0,13; 0,58] 0,0018
Woche 3	304	4,75 (1,9)	304	5,73 (2,03)	0,98 (1,42)	301	4,73 (1,91)	301	5,24 (1,95)	0,51 (1,16)	0,48 [0,25; 0,7] < 0,0001
Woche 4	303	4,76 (1,92)	303	5,84 (2,07)	1,08 (1,49)	301	4,75 (1,9)	301	5,34 (1,97)	0,6 (1,27)	0,49 [0,26; 0,71] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-90: Tagesaktivität (IDSI102 - Konzentriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,75 (1,87)	309	5,24 (1,92)	0,49 (1,07)	306	4,77 (1,88)	306	4,98 (1,83)	0,22 (0,94)	0,27 [0,05; 0,49] 0,0143
Woche 2	309	4,75 (1,87)	309	5,52 (1,91)	0,77 (1,3)	303	4,75 (1,89)	303	5,21 (1,88)	0,45 (1,07)	0,32 [0,1; 0,54] 0,0040
Woche 3	304	4,75 (1,86)	304	5,74 (1,96)	0,98 (1,41)	301	4,74 (1,88)	301	5,27 (1,89)	0,53 (1,17)	0,45 [0,23; 0,67] 0,0001
Woche 4	303	4,77 (1,88)	303	5,83 (2,01)	1,06 (1,5)	301	4,75 (1,88)	301	5,34 (1,91)	0,59 (1,29)	0,47 [0,25; 0,69] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-91: Tagesaktivität (IDSI103 - Vergesslich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,73 (2,2)	309	4,39 (2,25)	-0,34 (1,05)	306	4,64 (2,19)	306	4,5 (2,21)	-0,14 (1,18)	-0,19 [-0,42; 0,04] 0,1073
Woche 2	309	4,73 (2,2)	309	4,16 (2,22)	-0,57 (1,33)	303	4,65 (2,2)	303	4,34 (2,21)	-0,31 (1,34)	-0,26 [-0,49; -0,03] 0,0286
Woche 3	304	4,73 (2,18)	304	3,96 (2,22)	-0,77 (1,41)	301	4,66 (2,2)	301	4,3 (2,2)	-0,35 (1,33)	-0,4 [-0,63; -0,17] 0,0008
Woche 4	303	4,72 (2,2)	303	3,85 (2,21)	-0,87 (1,44)	301	4,65 (2,2)	301	4,25 (2,2)	-0,4 (1,39)	-0,44 [-0,68; -0,21] 0,0002

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-92: Tagesaktivität (IDSI104 - Besorgt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,54 (2,36)	309	4,22 (2,38)	-0,32 (1,09)	306	4,47 (2,39)	306	4,43 (2,39)	-0,04 (1,13)	-0,27 [-0,52; -0,03] 0,0272
Woche 2	309	4,54 (2,36)	309	3,98 (2,33)	-0,57 (1,35)	303	4,47 (2,4)	303	4,37 (2,35)	-0,1 (1,29)	-0,46 [-0,71; -0,22] 0,0002
Woche 3	304	4,56 (2,34)	304	3,88 (2,36)	-0,67 (1,54)	301	4,49 (2,4)	301	4,38 (2,38)	-0,1 (1,4)	-0,55 [-0,8; -0,31] < 0,0001
Woche 4	303	4,54 (2,36)	303	3,75 (2,39)	-0,8 (1,55)	301	4,49 (2,38)	301	4,32 (2,34)	-0,17 (1,42)	-0,6 [-0,85; -0,36] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-93: Tagesaktivität (IDSI105 - Frustriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	5,33 (2,24)	309	4,61 (2,31)	-0,72 (1,33)	306	5,17 (2,26)	306	4,99 (2,37)	-0,18 (1,27)	-0,53 [-0,8; -0,26] 0,0001
Woche 2	309	5,33 (2,24)	309	4,33 (2,31)	-1,0 (1,55)	303	5,18 (2,26)	303	4,83 (2,37)	-0,35 (1,42)	-0,64 [-0,91; -0,37] < 0,0001
Woche 3	304	5,35 (2,22)	304	4,15 (2,36)	-1,19 (1,71)	301	5,19 (2,27)	301	4,87 (2,35)	-0,32 (1,51)	-0,84 [-1,11; -0,57] < 0,0001
Woche 4	303	5,32 (2,23)	303	4,05 (2,41)	-1,27 (1,83)	301	5,17 (2,26)	301	4,76 (2,35)	-0,41 (1,56)	-0,82 [-1,09; -0,55] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-94: Tagesaktivität (IDSI106 - Gereizt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,85 (2,33)	309	4,36 (2,39)	-0,48 (1,25)	306	4,59 (2,41)	306	4,47 (2,46)	-0,12 (1,22)	-0,34 [-0,59; -0,09] 0,0079
Woche 2	309	4,85 (2,33)	309	4,1 (2,31)	-0,75 (1,44)	303	4,6 (2,41)	303	4,33 (2,45)	-0,26 (1,3)	-0,46 [-0,71; -0,21] 0,0004
Woche 3	304	4,86 (2,31)	304	3,98 (2,35)	-0,88 (1,58)	301	4,61 (2,41)	301	4,34 (2,46)	-0,27 (1,4)	-0,56 [-0,81; -0,31] < 0,0001
Woche 4	303	4,84 (2,32)	303	3,8 (2,34)	-1,03 (1,7)	301	4,6 (2,41)	301	4,28 (2,45)	-0,32 (1,42)	-0,65 [-0,9; -0,4] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-95: Tagesaktivität (IDSI107 - Gestresst) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	5,03 (2,22)	309	4,53 (2,28)	-0,5 (1,23)	306	4,83 (2,29)	306	4,73 (2,31)	-0,1 (1,17)	-0,38 [-0,63; -0,13] 0,0030
Woche 2	309	5,03 (2,22)	309	4,32 (2,2)	-0,71 (1,42)	303	4,84 (2,29)	303	4,59 (2,32)	-0,25 (1,31)	-0,43 [-0,68; -0,18] 0,0008
Woche 3	304	5,04 (2,2)	304	4,21 (2,25)	-0,83 (1,68)	301	4,86 (2,29)	301	4,6 (2,33)	-0,26 (1,4)	-0,53 [-0,78; -0,27] < 0,0001
Woche 4	303	5,02 (2,22)	303	4,05 (2,31)	-0,97 (1,74)	301	4,84 (2,28)	301	4,52 (2,34)	-0,33 (1,44)	-0,59 [-0,84; -0,34] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-96: Tagesaktivität (IDSI108 - Energisch) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI108 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,51 (1,79)	309	5,01 (1,82)	0,5 (1,06)	306	4,44 (1,74)	306	4,71 (1,69)	0,27 (1,03)	0,25 [0,03; 0,47] 0,0266
Woche 2	309	4,51 (1,79)	309	5,26 (1,82)	0,75 (1,35)	303	4,43 (1,74)	303	4,87 (1,78)	0,44 (1,14)	0,33 [0,11; 0,55] 0,0030
Woche 3	304	4,5 (1,78)	304	5,41 (1,82)	0,91 (1,38)	301	4,41 (1,74)	301	4,9 (1,72)	0,49 (1,17)	0,44 [0,22; 0,66] 0,0001
Woche 4	303	4,52 (1,79)	303	5,46 (1,9)	0,94 (1,54)	301	4,42 (1,74)	301	4,97 (1,73)	0,55 (1,31)	0,4 [0,18; 0,62] 0,0003

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-97: Tagesaktivität (IDSI109 - Anstrengung bei der Durchführung täglicher Aktivitäten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI109 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	5,49 (1,95)	309	5,03 (2,01)	-0,46 (1,14)	306	5,42 (1,82)	306	5,25 (1,87)	-0,18 (1,09)	-0,28 [-0,51; -0,04] 0,0209
Woche 2	309	5,49 (1,95)	309	4,82 (2,0)	-0,67 (1,36)	303	5,44 (1,83)	303	5,12 (1,93)	-0,31 (1,3)	-0,35 [-0,59; -0,12] 0,0033
Woche 3	304	5,5 (1,93)	304	4,69 (2,03)	-0,81 (1,44)	301	5,45 (1,83)	301	5,09 (1,87)	-0,36 (1,25)	-0,44 [-0,68; -0,2] 0,0003
Woche 4	303	5,49 (1,95)	303	4,67 (2,11)	-0,83 (1,61)	301	5,44 (1,82)	301	5,0 (1,93)	-0,44 (1,4)	-0,38 [-0,61; -0,14] 0,0018

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-98: Tagesaktivität (IDSI110 - Erfrischt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI110 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	3,95 (1,71)	309	4,56 (1,83)	0,61 (1,19)	306	3,97 (1,67)	306	4,32 (1,66)	0,36 (1,04)	0,25 [0,02; 0,48] 0,0309
Woche 2	309	3,95 (1,71)	309	4,85 (1,8)	0,9 (1,4)	303	3,95 (1,67)	303	4,49 (1,74)	0,54 (1,18)	0,36 [0,13; 0,59] 0,0019
Woche 3	304	3,95 (1,7)	304	5,05 (1,87)	1,1 (1,49)	301	3,93 (1,66)	301	4,53 (1,71)	0,6 (1,2)	0,5 [0,27; 0,73] < 0,0001
Woche 4	303	3,97 (1,71)	303	5,16 (1,92)	1,19 (1,59)	301	3,95 (1,66)	301	4,61 (1,69)	0,66 (1,29)	0,53 [0,3; 0,76] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-99: Tagesaktivität (IDSI111 - Geistig müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI111 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	5,6 (2,03)	309	5,07 (2,12)	-0,53 (1,18)	306	5,45 (1,94)	306	5,27 (2,0)	-0,18 (1,22)	-0,33 [-0,58; -0,08] 0,0088
Woche 2	309	5,6 (2,03)	309	4,78 (2,09)	-0,81 (1,42)	303	5,45 (1,95)	303	5,08 (2,05)	-0,37 (1,33)	-0,42 [-0,67; -0,17] 0,0010
Woche 3	304	5,6 (2,01)	304	4,62 (2,14)	-0,99 (1,57)	301	5,47 (1,95)	301	5,05 (1,99)	-0,42 (1,31)	-0,53 [-0,78; -0,28] < 0,0001
Woche 4	303	5,57 (2,02)	303	4,48 (2,17)	-1,09 (1,62)	301	5,47 (1,95)	301	4,97 (2,03)	-0,5 (1,47)	-0,56 [-0,81; -0,31] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-100: Tagesaktivität (IDSI112 - Körperlich müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI112 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	5,78 (1,94)	309	5,28 (2,06)	-0,5 (1,1)	306	5,65 (1,88)	306	5,42 (1,91)	-0,23 (1,16)	-0,25 [-0,49; -0,01] 0,0408
Woche 2	309	5,78 (1,94)	309	5,04 (2,07)	-0,74 (1,39)	303	5,66 (1,89)	303	5,2 (1,97)	-0,47 (1,26)	-0,26 [-0,5; -0,03] 0,0303
Woche 3	304	5,8 (1,9)	304	4,89 (2,09)	-0,9 (1,51)	301	5,68 (1,88)	301	5,21 (1,92)	-0,47 (1,25)	-0,4 [-0,64; -0,17] 0,0009
Woche 4	303	5,77 (1,92)	303	4,78 (2,15)	-0,99 (1,58)	301	5,67 (1,88)	301	5,16 (1,94)	-0,51 (1,35)	-0,44 [-0,68; -0,21] 0,0003

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-101: Tagesaktivität (IDSI113 - Schläfrig) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI113 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	5,62 (2,04)	309	5,25 (2,06)	-0,37 (1,22)	306	5,57 (1,91)	306	5,34 (1,87)	-0,24 (1,13)	-0,13 [-0,36; 0,1] 0,2722
Woche 2	309	5,62 (2,04)	309	4,98 (2,02)	-0,64 (1,37)	303	5,58 (1,91)	303	5,17 (1,93)	-0,42 (1,29)	-0,22 [-0,45; 0,01] 0,0555
Woche 3	304	5,62 (2,03)	304	4,84 (2,07)	-0,78 (1,45)	301	5,6 (1,91)	301	5,14 (1,84)	-0,46 (1,31)	-0,31 [-0,54; -0,08] 0,0073
Woche 4	303	5,61 (2,05)	303	4,74 (2,13)	-0,87 (1,58)	301	5,58 (1,9)	301	5,05 (1,89)	-0,53 (1,38)	-0,32 [-0,55; -0,1] 0,0055

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-102: Tagesaktivität (IDSI114 – Wach/Aufmerksam) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI114 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 301											
Woche 1	309	4,49 (1,85)	309	4,87 (1,86)	0,38 (1,08)	306	4,41 (1,76)	306	4,67 (1,76)	0,27 (0,99)	0,13 [-0,09; 0,35] 0,2389
Woche 2	309	4,49 (1,85)	309	5,15 (1,86)	0,66 (1,29)	303	4,39 (1,76)	303	4,85 (1,84)	0,46 (1,18)	0,23 [0,01; 0,45] 0,0384
Woche 3	304	4,48 (1,84)	304	5,3 (1,91)	0,82 (1,35)	301	4,38 (1,76)	301	4,86 (1,78)	0,49 (1,19)	0,35 [0,13; 0,57] 0,0016
Woche 4	303	4,49 (1,86)	303	5,38 (1,99)	0,88 (1,48)	301	4,39 (1,76)	301	4,94 (1,79)	0,56 (1,3)	0,35 [0,14; 0,57] 0,0015

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Endpunkte zur Tagesaktivität (IDSIQ) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Tagesaktivität (bewertet anhand des IDSIQ) in Studie 201 nicht erhoben wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ID-078A301 für die Endpunkt zur Tagesaktivität (IDSIQ) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.3 Morbidität – Klinische Endpunkte – RCT

4.3.1.3.3.1 Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep,* LPS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts Einschlaflatenz (LPS)

Studie	Operationalisierung
Info	Die Einschlaflatenz ist die Zeitspanne zwischen dem Ausschalten des Lichts und dem Einschlafen, die durch die PSG ermittelt wird. Normalerweise beträgt die Einschlaflatenz < 20 Minuten.
AC-078A201	Es wird die Veränderung des Mittelwerts der Einschlaflatenz vom Ausgangswert [Mittelwert der beiden PSG-Nächte während des Einführungszeitraums (Visite 2)] bis zu Woche 2 und 4 ermittelt. Die LPS ist die Zeit (Minuten) vom Beginn der PSG-Aufzeichnung (Licht aus) bis zum Beginn der ersten kontinuierlichen 20 Epochen der PSG-Aufzeichnung (d. h. 10 Minuten), die als nicht wach gewertet werden, d. h. Epochen der PSG-Aufzeichnung, die entweder als Schlafstadium eins (S1), Schlafstadium zwei (S2), Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf [SWS]) oder REM gewertet werden, wie durch PSG bestimmt.
ID-078A301	Es wird die Veränderung des Mittelwerts der Einschlaflatenz vom Ausgangswert [Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 3] bis nach 4 Wochen [Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 6] ermittelt. Die LPS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Aufzeichnung bis zum Beginn der ersten zusammenhängenden 20 Epochen (d. h. 10 Minuten), die als nicht wach gewertet werden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet werden, wie durch PSG bestimmt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung, erfasst unter der Kodierung PSLAT) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-105), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem keine signifikanten Unterschiede. Dies ist klinisch bedeutsam, weil Benzodiazepine und Z-Produkte eigentlich dafür bekannt sind, dass sie besonders rasch müde machen. Die hier präsentierten Daten zeigen hingegen nur einen numerischen Unterschied zwischen Daridorexant und Zolpidem, der statistisch nicht signifikant ist.

Als Ergebnis für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-106), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Optimierte Versorgung in Studie 201 für Woche 2 ähnliche Behandlungsergebnisse. In Woche 4 zeigt sich ein numerischer Vorteil von Daridorexant (Mittelwertveränderung -35,73 Minuten; SD 37,59) gegenüber einer Optimierten Versorgung (Mittelwertveränderung -28,91 Minuten; SD 32,62), bei fehlender statistischer Signifikanz.

In Studie 301 zeigt sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung in der Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -29,67 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -20,47 Minuten (MWD -11,5 Minuten [95 %-KI: -16,01; -6,93]; $p < 0,0001$). Die Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. Dies ist klinisch bedeutsam, weil Benzodiazepine und Z-Produkte dafür bekannt sind, dass sie besonders rasch müde machen. Die hier präsentierten Daten zeigen, dass dieser Effekt unter Daridorexant in vergleichbarem Maß erreicht werden kann wie unter Zolpidem. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich auf Ebene der Einzelstudien für den ersten Monat in Studie 201 ein numerischer Vorteil und in Studie 301 ein signifikanter Vorteil von Daridorexant. Die Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-105: Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

PSLAT (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	70,17 (30,58)	59	34,44 (23,87)	-35,73 (29,56)	59	72,99 (34,94)	59	29,52 (20,99)	-43,47 (36,65)	5,79 [-2,12; 13,71] 0,1504
Woche 4	58	70,23 (30,84)	58	34,5 (34,16)	-35,73 (37,59)	59	72,99 (34,94)	59	27,15 (15,36)	-45,84 (37,82)	7,9 [-0,04; 15,83] 0,0510

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-106: Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

PSLAT (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	70,17 (30,58)	59	34,44 (23,87)	-35,73 (29,56)	58	72,21 (35,99)	58	36,23 (30,23)	-35,98 (32,78)	-3,46 [-15,31; 8,4] 0,5662
Woche 4	58	70,23 (30,84)	58	34,5 (34,16)	-35,73 (37,59)	57	71,17 (35,42)	57	42,26 (34,76)	-28,91 (32,62)	-10,39 [-22,3; 1,51] 0,0868
Studie 301											
Monat 1	305	63,49 (37,09)	305	33,81 (26,69)	-29,67 (39,28)	299	66,76 (40,29)	299	46,29 (36,16)	-20,47 (40,25)	-11,5 [-16,01; -6,93] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 19: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-107: Meta-Analyse Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

PSLAT (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	64,56 (36,21)	363	33,92 (27,97)	-30,64 (39,02)	356	67,47 (39,54)	356	45,65 (35,92)	-21,82 (39,21)	-11,15 [-15,41; -6,89] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-107 und Abbildung 19) für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -30,64 Minuten signifikant größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -21,82 Minuten (MWD -11,15 Minuten [95 %-KI: -15,41; -6,89]; $p < 0,0001$). Die Zeit bis zum Einschlafen wird demnach nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.3.2 Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)

Studie	Operationalisierung
Info	Die Aufwachzeit nach Einsetzen des Schlafs ist einer der Werte, die zur Berechnung der Schlafdauer verwendet werden. Die Summe aus Gesamtschlafdauer und Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ergibt die Schlafdauer. Dauer und Verlauf der Wachphasen während der Behandlung werden hierbei Schlafstunden- und Schlafquartile-bezogen berichtet. Als klassischer klinischer Endpunkt haben die WASO-Ergebnisse der Studie 301 Eingang in die Fachinformation gefunden (European Medicines Agency (EMA), 2022).
AC-078A201	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Minuten) vom Ausgangswert [Mittelwert der beiden PSG-Nächte während der Einführungsphase (Visite 2)] bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt. Zusätzlich wird die Veränderung des WASO-Wertes zwischen dem Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 stündlich für acht Stunden (WASOH1 bis WASOH8) bzw. in vier Quartilen (WASOQ1 bis WASOQ4) erhoben. WASO ist definiert als die Zeit, die nach Beginn des Dauerschlafs als wach gewertet wird (Beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. 10 Minuten], die als nicht wach gewertet werden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet werden, bis zum Einschalten des Lichts), wie durch PSG bestimmt.
ID-078A301	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Minuten) vom Ausgangswert (Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3) bis nach 4 Wochen ermittelt. Zusätzlich wird die Veränderung des WASO-Wertes zwischen dem Ausgangswert und nach 4 Wochen stündlich für acht Stunden (WASOH1 bis WASOH8) bzw. in vier Quartilen (WASOQ1 bis WASOQ4) erhoben. WASO ist definiert als die Zeit, die nach Beginn des Dauerschlafs als wach gewertet wird (Beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. 10 Minuten], die als nicht wach gewertet werden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet werden, bis zum Einschalten des Lichts), wie durch PSG bestimmt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) in den Studien AC-078A201, ID-078A301, ID-078A303 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor. Neben dem Gesamtwert wurden die Werte für die einzelnen Quartile (WASOQ1-WASOQ4) sowie die stündlichen Messzeitpunkte (WASOH1-WASOH8) der Nacht erhoben.

Als Ergebnis für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-110), zeigt sich für den Behandlungsarm Daridorexant ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Zolpidem. So ist die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 2 Wochen der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -42,55 Minuten signifikant größer als im Zolpidem-Vergleichsarm mit -31,66 Minuten (MWD -13,2 Minuten [95 %-KI: -23,51; -2,99]; p = 0,0116). Nach 4 Wochen lässt sich eine Veränderung von -46,97 Minuten im Daridorexant-Arm gegenüber dem Zolpidem-Vergleichsarm mit -37,08 Minuten (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82]; p = 0,0213) beschreiben. Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter der Zolpidem.

Ab dem dritten Quartil der Nacht (WASOQ3, Tabelle 4-114) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant. So ist die durchschnittliche Veränderung des WASO im Daridorexant-Arm mit -13,62 Minuten nach 2 Wochen signifikant größer als bei Zolpidem mit -9,1 Minuten (MWD -5,35 Minuten [95 %-KI: -9,72; -0,97]; p = 0,0168). Nach 4 Wochen ist dieser statistisch signifikante Vorteil weiter darstellbar, so ist die Veränderung im Daridorexant-Arm mit -16,08 Minuten weiterhin deutlich größer als im Zolpidem-Arm mit -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [95 %-KI: -9,02; -0,24]; p = 0,0390).

Im vierten Quartil der Nacht (WASOQ4, Tabelle 4-115) bestätigt sich der statistisch signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem. So ist die durchschnittliche Veränderung des WASO nach 2 Wochen im Daridorexant-Arm mit -16,07 Minuten größer als im Zolpidem-Arm mit -9,6 Minuten (MWD -8,21 [95 %-KI: -14,47; -1,95]; p = 0,0103). Nach 4 Wochen liegt der Vorteil weiterhin bei Daridorexant mit einer durchschnittlichen Veränderung des WASO von -16,57 Minuten gegenüber -9,67 Minuten für Zolpidem (MWD -8,58 Minuten [95 %-KI: -14,86; -2,31]; p = 0,0075).

Dies bedeutet, dass die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn im dritten und vierten Quartil der Nacht unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt wird als unter Zolpidem. Dies spiegelt sich ebenfalls in den stündlichen Messungen gegen Ende der Nacht wider.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem ab der sechsten Stunde der Nacht. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO nach 6 Stunden (WASOH6, Tabelle 4-125) gegenüber dem Ausgangswert nach 2 Wochen im Daridorexant-Arm bei -7,98 Minuten gegenüber -4,34 Minuten im Zolpidem-Arm (MWD -3,44 Minuten [95 %-KI: -6,15; -0,73]; p = 0,0129). Nach 4 Wochen liegen die Werte bei -9,16 Minuten für den Daridorexant-Arm gegenüber -4,89 Minuten für den Zolpidem-Arm (MWD -4,09 Minuten [95 %-KI: -6,81; -1,37]; p = 0,0033).

Nach sieben Stunden (WASOH7, Tabelle 4-126) lässt sich der statistisch signifikante Vorteil ebenfalls beschreiben. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO in Woche 2 für den Daridorexant-Arm bei -7,44 Minuten gegenüber dem Zolpidem-Arm mit -5,07 Minuten (MWD -4,15 Minuten [95 %-KI: -7,42; -0,88]; p = 0,0130). Diese Änderung vergrößert sich in der vierten Woche weiter. Hier liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO im Daridorexant-Arm bei -7,56 Minuten gegenüber dem Zolpidem-Arm mit -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten [95 %-KI: -8,09; -1,52]; p = 0,0042).

Nach acht Stunden (WASOH8, Tabelle 4-127) bestätigt sich der statistisch signifikante Vorteil für den Daridorexant-Arm mit einer durchschnittlichen Veränderung des WASO in Woche 2 von -8,64 Minuten gegenüber dem Zolpidem-Arm mit -4,53 Minuten (MWD -4,5 Minuten [95 %-KI: -8,77; -0,24]; p = 0,0387). In der vierten Woche zeigt sich weiterhin ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber Zolpidem (-9,02 vs. -5,08 Minuten) bei fehlender statistischer Signifikanz.

Zusammenfassend liegt der signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem bezogen auf die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn insbesondere in der letzten

Schlafphase, was sich ab dem dritten Quartil sowie in den letzten drei Stunden der Nacht (insbesondere H6 und H7) zeigt.

Als Ergebnis für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt auf Ebene der Einzelstudien in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-111), zeigt sich für den Behandlungsarm Daridorexant in Studie 201 ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber einer Optimierten Versorgung. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert bereits nach 2 Wochen im Daridorexant-Arm bei -42,55 Minuten gegenüber -25,27 Minuten unter einer Optimierten Versorgung (MWD -17,9 Minuten [95 %-KI: -28,93; -6,94]; p = 0,0015). Ebenso ist nach 4 Wochen die durchschnittliche Veränderung im Daridorexant-Arm mit -46,97 Minuten signifikant größer als bei einer Optimierten Versorgung mit -33,8 Minuten (MWD -14,0 Minuten [95 %-KI: -25,05; -2,94]; p = 0,0133). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

In Studie 301 zeigt sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im WASO gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -29,92 Minuten signifikant größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -10,63 Minuten (MWD -23,2 Minuten [95 %-KI: -28,42; -17,89]; p < 0,0001). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Für das erste Quartil der Nacht (WASOQ1, Tabelle 4-116) zeigen sich in Studie 201 für die beiden Behandlungsarme nach 2 und 4 Wochen vergleichbare Behandlungsergebnisse. In Studie 301 zeigt sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant (-1,15 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-0,04 Minuten) (MWD -2,06 Minuten [95 %-KI: -3,39; -0,74]; p = 0,0023).

Für das zweite Quartil der Nacht (WASOQ2, Tabelle 4-117) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 2 Wochen in Studie 201 im Daridorexant-Arm bei -12,89 Minuten gegenüber -6,05 Minuten unter einer Optimierten Versorgung (MWD -5,61 Minuten [95 %-KI: -9,34; -1,88]; p = 0,0033). In der vierten Woche zeigt sich weiterhin ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (-13,45 vs. -8,71 Minuten), bei fehlender statistischer Signifikanz. Die Studie 301 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil bei der durchschnittlichen Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen für Daridorexant (-8,66 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-3,27 Minuten) (MWD -7,13 Minuten [95 %-KI: -9,39; -4,87]; p < 0,0001).

Für das dritte Quartil (WASOQ3, Tabelle 4-118) zeigen sich in Studie 201 für die beiden Behandlungsarme vergleichbare Behandlungsergebnisse. In Studie 301 zeigt sich ein signifikanter Vorteil für den Daridorexant-Arm mit einer durchschnittlichen Veränderung des

WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen von -9,64 Minuten gegenüber einer Optimierten Versorgung mit -3,7 Minuten (MWD -7,23 Minuten [95 %-KI: -9,61; -4,85]; p < 0,0001)

Im vierten Quartil (WASOQ4, Tabelle 4-119) zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil für den Daridorexant-Arm gegenüber einer Optimierten Versorgung in beiden Studien. So zeigt sich in Studie 201 nach 2 Wochen eine durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert im Daridorexant-Arm von -16,07 Minuten gegenüber einer Optimierten Versorgung mit -4,15 Minuten (MWD -9,84 Minuten [95 %-KI: -15,91; -3,77]; p = 0,0016), welche sich auch nach 4 Wochen mit -16,57 Minuten für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung mit -7,33 Minuten (MWD -6,51 Minuten [95 %-KI: -12,62; -0,39]; p = 0,0372) fortsetzt. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Studie 301. Die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen liegt hier für den Daridorexant-Arm bei -11,31 Minuten gegenüber -3,91 Minuten bei einer Optimierten Versorgung (MWD -8,56 Minuten [95 %-KI: -11,53; -5,58]; p < 0,0001).

Dies bedeutet, dass die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn in allen Quartilen der Nacht (mit Ausnahme von Studie 201 im ersten und dritten Quartil) unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt wird als unter einer Optimierten Versorgung. Dies spiegelt sich ebenfalls in den stündlichen Messungen wider.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung ab der zweiten Stunde der Nacht (WASOH2; Tabelle 4-129). Die durchschnittliche Veränderung des WASO nach einer Stunde in der Studie 301 liegt nach 4 Wochen bei -1,82 Minuten im Daridorexant-Arm gegenüber einer Optimierten Versorgung mit -1,11 Minuten (MWD -1,95 Minuten [95 %-KI: -3,05; -0,85]; p = 0,0005). In der dritten Stunde der Nacht (WASOH3; Tabelle 4-130) liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO in der Studie 201 in Woche 2 bei -5,21 Minuten im Daridorexant-Arm gegenüber einer Optimierten Versorgung mit -1,9 Minuten (MWD -2,68 Minuten [95 %-KI: -4,94; -0,42]; p = 0,0205), was sich in Woche 4 bestätigt, mit -5,27 Minuten für den Daridorexant-Arm gegenüber -2,03 Minuten bei einer Optimierten Versorgung (MWD -2,49 Minuten [95 %-KI: -4,78; -0,19]; p = 0,0337). In Studie 301 zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (-3,3 vs. -1,82 Minuten, MWD -3,21 Minuten [95 %-KI: -4,55; -1,86]; p < 0,0001).

Nach vier Stunden (WASOH4, Tabelle 4-131) ist in der Studie 201 in Woche 2 die durchschnittliche Veränderung des WASO im Daridorexant-Arm mit -7,94 Minuten signifikant größer als bei einer Optimierten Versorgung mit -4,56 Minuten (MWD -2,95 Minuten [95 %-KI: -5,28; -0,62]; p = 0,0133). Nach vier Wochen zeigen sich für beide Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. In Studie 301 zeigt sich für die durchschnittliche Veränderung des WASO nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für den Daridorexant-Arm mit -5,5 Minuten gegenüber -1,86 Minuten unter einer Optimierten Versorgung (MWD -4,05 Minuten [95 %-KI: -5,52; -2,57]; p < 0,0001).

Nach fünf Stunden (WASOH5; Tabelle 4-132) zeigen sich in Studie 201 ähnliche Behandlungsergebnisse. In Studie 301 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant. Nach 4 Wochen liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO im Daridorexant-Arm bei -5,71 Minuten gegenüber -1,72 Minuten unter einer Optimierten Versorgung (MWD -3,84 Minuten [95 %-KI: -5,25; -2,44]; p < 0,0001).

Nach sechs Stunden (WASOH6, Tabelle 4-133) zeigen sich nach 2 und 4 Wochen in Studie 201 numerische Vorteile von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung, bei fehlender statistischer Signifikanz. In Studie 301 ist nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant zu beschreiben. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO im Daridorexant-Arm bei -3,96 Minuten gegenüber -1,96 Minuten unter einer Optimierten Versorgung (MWD -3,51 Minuten [95 %-KI: -4,97; -2,05]; p < 0,0001).

Nach sieben Stunden (WASOH7, Tabelle 4-134) zeigen beide Studien einen statistisch signifikanten Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO in Studie 201 im Daridorexant-Arm nach 2 Wochen bei -7,44 Minuten gegenüber -1,65 Minuten bei einer Optimierten Versorgung (MWD -4,81 Minuten [95 %-KI: -7,92; -1,71]; p = 0,0025) und nach 4 Wochen bei -7,56 Minuten gegenüber -2,72 Minuten (MWD -3,44 Minuten [95 %-KI: -6,56; -0,31]; p = 0,0312). In Studie 301 liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO nach 4 Wochen für den Daridorexant-Arm bei -5,47 Minuten gegenüber -0,58 Minuten bei einer Optimierten Versorgung (MWD -4,56 Minuten [95 %-KI: -6,12; -3,0]; p < 0,0001).

Nach acht Stunden (WASOH8, Tabelle 4-135) zeigt sich in Studie 201 ein statistisch signifikanter Vorteil für Daridorexant. So liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO nach 2 Wochen im Daridorexant-Arm bei -8,64 Minuten gegenüber -2,5 Minuten im Arm einer Optimierten Versorgung (MWD -4,79 Minuten [95 %-KI: -9,04; -0,54]; p = 0,0273). Nach 4 Wochen zeigt sich ein numerischer Vorteil von Daridorexant (-9,02 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-4,61 Minuten), bei fehlender statistischer Signifikanz. In Studie 301 zeigt sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant (-5,74 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-3,37 Minuten) (MWD -3,89 Minuten [95 %-KI: -5,96; -1,83]; p = 0,0002).

Zusammenfassend zeigt sich auf Ebene der Einzelstudien der signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung, bezogen auf die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, in allen Quartilen sowie nach der ersten Stunde der Nacht (H2 bis H8).

Dies bedeutet, dass für beide Fragestellungen – Daridorexant vs. Zolpidem und Daridorexant vs. Optimierte Versorgung – die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) unter Daridorexant stärker verkürzt wird als unter der Vergleichstherapie, insbesondere in der späteren Schlafphase.

Tabelle 4-110: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	94,74 (32,12)	59	52,19 (28,2)	-42,55 (35,1)	59	99,26 (39,09)	59	67,61 (38,29)	-31,66 (37,29)	-13,2 [-23,51; -2,99] 0,0116
Woche 4	58	95,09 (32,28)	58	48,11 (25,28)	-46,97 (33,99)	59	99,26 (39,09)	59	62,18 (36,93)	-37,08 (36,93)	-12,1 [-22,4; -1,82] 0,0213

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-111: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	94,74 (32,12)	59	52,19 (28,2)	-42,55 (35,1)	58	97,22 (34,22)	58	71,95 (37,29)	-25,27 (38,09)	-17,9 [-28,93; -6,94] 0,0015
Woche 4	58	95,09 (32,28)	58	48,11 (25,28)	-46,97 (33,99)	57	96,4 (33,95)	57	62,6 (37,12)	-33,8 (40,77)	-14,0 [-25,05; -2,94] 0,0133
Studie 301											
Monat 1	305	95,27 (37,62)	305	65,34 (34,98)	-29,92 (36,96)	299	102,35 (40,89)	299	91,72 (42,43)	-10,63 (41,05)	-23,2 [-28,42; -17,89] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-112: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOQ1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	58	6,61 (8,02)	58	5,98 (5,91)	-0,63 (10,16)	58	6,33 (6,58)	58	5,88 (7,42)	-0,46 (9,67)	0,14 [-1,87; 2,16] 0,8888
Woche 4	56	6,6 (8,13)	56	5,09 (5,53)	-1,51 (8,72)	58	6,33 (6,58)	58	4,84 (4,23)	-1,49 (7,97)	0,26 [-1,77; 2,29] 0,8004

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-113: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOQ2 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	23,25 (15,85)	59	10,35 (8,44)	-12,89 (16,48)	59	25,39 (20,47)	59	11,33 (9,83)	-14,06 (16,99)	-0,53 [-3,26; 2,21] 0,7051
Woche 4	58	23,49 (15,88)	58	10,04 (8,47)	-13,45 (17,11)	59	25,39 (20,47)	59	9,82 (7,66)	-15,57 (17,45)	0,63 [-2,11; 3,38] 0,6503

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-114: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOQ3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	27,9 (17,11)	59	14,28 (11,81)	-13,62 (19,49)	59	29,03 (19,7)	59	19,93 (15,19)	-9,1 (20,94)	-5,35 [-9,72; -0,97] 0,0168
Woche 4	58	27,97 (17,25)	58	11,9 (7,86)	-16,08 (16,88)	59	29,03 (19,7)	59	16,73 (14,8)	-12,3 (20,07)	-4,63 [-9,02; -0,24] 0,0390

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-115: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOQ4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	37,75 (19,26)	59	21,68 (14,49)	-16,07 (18,83)	59	40,52 (24,26)	59	30,92 (22,6)	-9,6 (23,79)	-8,21 [-14,47; -1,95] 0,0103
Woche 4	58	37,87 (19,4)	58	21,3 (13,67)	-16,57 (20,06)	59	40,52 (24,26)	59	30,85 (21,72)	-9,67 (24,3)	-8,58 [-14,86; -2,31] 0,0075

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-116: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	58	6,61 (8,02)	58	5,98 (5,91)	-0,63 (10,16)	57	7,15 (10,49)	57	7,32 (11,65)	0,17 (9,78)	-1,15 [-3,76; 1,46] 0,3883
Woche 4	56	6,6 (8,13)	56	5,09 (5,53)	-1,51 (8,72)	56	6,83 (10,3)	56	6,65 (6,03)	-0,19 (11,54)	-1,38 [-4,02; 1,26] 0,3058
Studie 301											
Monat 1	294	8,62 (8,74)	294	7,47 (6,32)	-1,15 (9,95)	282	9,81 (9,94)	282	9,77 (8,71)	-0,04 (10,79)	-2,06 [-3,39; -0,74] 0,0023

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-117: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ2 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	23,25 (15,85)	59	10,35 (8,44)	-12,89 (16,48)	58	21,95 (15,33)	58	15,9 (13,04)	-6,05 (18,66)	-5,61 [-9,34; -1,88] 0,0033
Woche 4	58	23,49 (15,88)	58	10,04 (8,47)	-13,45 (17,11)	57	22,24 (15,3)	57	13,53 (10,97)	-8,71 (17,92)	-3,57 [-7,33; 0,18] 0,0622
Studie 301											
Monat 1	304	23,99 (17,6)	304	15,33 (12,19)	-8,66 (17,09)	299	26,42 (19,41)	299	23,16 (18,15)	-3,27 (22,05)	-7,13 [-9,39; -4,87] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-118: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	27,9 (17,11)	59	14,28 (11,81)	-13,62 (19,49)	58	33,8 (20,38)	58	18,09 (16,75)	-15,71 (24,61)	-2,88 [-8,3; 2,54] 0,2966
Woche 4	58	27,97 (17,25)	58	11,9 (7,86)	-16,08 (16,88)	57	34,19 (20,34)	57	16,96 (18,78)	-17,22 (24,1)	-4,44 [-9,9; 1,02] 0,1108
Studie 301											
Monat 1	305	25,93 (17,18)	305	16,29 (13,55)	-9,64 (19,05)	299	27,67 (18,57)	299	23,98 (18,07)	-3,7 (22,14)	-7,23 [-9,61; -4,85] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-119: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	37,75 (19,26)	59	21,68 (14,49)	-16,07 (18,83)	58	34,69 (22,16)	58	30,54 (21,49)	-4,15 (23,28)	-9,84 [-15,91; -3,77] 0,0016
Woche 4	58	37,87 (19,4)	58	21,3 (13,67)	-16,57 (20,06)	57	33,3 (19,61)	57	25,96 (19,67)	-7,33 (23,14)	-6,51 [-12,62; -0,39] 0,0372
Studie 301											
Monat 1	305	37,71 (23,55)	305	26,4 (19,09)	-11,31 (22,2)	299	39,82 (23,67)	299	35,91 (24,14)	-3,91 (24,73)	-8,56 [-11,53; -5,58] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-120: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	37	1,28 (2,57)	37	2,48 (4,57)	1,2 (5,5)	38	1,84 (4,22)	38	1,72 (4,32)	-0,11 (6,14)	0,75 [-0,67; 2,18] 0,3003
Woche 4	35	1,25 (2,61)	35	1,53 (2,71)	0,28 (3,77)	37	1,89 (4,26)	37	1,43 (2,19)	-0,46 (4,54)	0,13 [-1,33; 1,59] 0,8627

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-121: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH2 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	58	5,91 (7,34)	58	4,45 (4,64)	-1,46 (8,71)	58	5,61 (5,6)	58	4,38 (6,72)	-1,23 (8,18)	0,12 [-1,53; 1,77] 0,8905
Woche 4	56	5,88 (7,44)	56	3,71 (4,13)	-2,17 (8,03)	58	5,61 (5,6)	58	3,53 (3,34)	-2,08 (6,62)	0,19 [-1,47; 1,85] 0,8208

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-122: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	9,83 (8,34)	59	4,61 (4,83)	-5,21 (8,56)	59	12,37 (10,27)	59	5,66 (6,77)	-6,71 (9,18)	-0,64 [-2,23; 0,95] 0,4306
Woche 4	57	10,01 (8,42)	57	4,74 (3,99)	-5,27 (8,49)	59	12,37 (10,27)	59	4,21 (4,21)	-8,16 (9,2)	0,92 [-0,68; 2,53] 0,2576

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-123: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	13,68 (12,33)	59	5,74 (6,06)	-7,94 (12,76)	59	13,26 (12,88)	59	5,97 (5,37)	-7,29 (11,87)	-0,22 [-2,12; 1,68] 0,8200
Woche 4	58	13,87 (12,34)	58	5,38 (5,58)	-8,49 (13,15)	59	13,26 (12,88)	59	5,61 (4,66)	-7,65 (11,57)	-0,26 [-2,16; 1,65] 0,7911

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-124: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH5 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	12,86 (10,43)	59	7,22 (7,29)	-5,64 (12,57)	59	14,11 (12,58)	59	9,35 (8,18)	-4,76 (13,84)	-2,0 [-4,58; 0,58] 0,1282
Woche 4	58	12,91 (10,51)	58	6,0 (4,84)	-6,91 (11,4)	59	14,11 (12,58)	59	6,7 (6,52)	-7,41 (12,06)	-0,62 [-3,21; 1,97] 0,6354

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-125: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH6 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	15,05 (13,4)	59	7,06 (6,15)	-7,98 (14,27)	59	14,92 (11,64)	59	10,58 (9,25)	-4,34 (13,02)	-3,44 [-6,15; -0,73] 0,0129
Woche 4	58	15,06 (13,52)	58	5,9 (5,46)	-9,16 (12,48)	59	14,92 (11,64)	59	10,03 (10,31)	-4,89 (13,84)	-4,09 [-6,81; -1,37] 0,0033

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-126: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH7 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	14,91 (10,94)	59	7,47 (6,14)	-7,44 (12,53)	59	17,15 (15,09)	59	12,08 (11,7)	-5,07 (15,98)	-4,15 [-7,42; -0,88] 0,0130
Woche 4	58	14,86 (11,02)	58	7,31 (5,57)	-7,56 (11,83)	59	17,15 (15,09)	59	12,56 (11,96)	-4,59 (14,32)	-4,81 [-8,09; -1,52] 0,0042

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-127: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH8 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	22,84 (13,94)	59	14,2 (10,89)	-8,64 (14,47)	59	23,37 (15,22)	59	18,84 (14,36)	-4,53 (16,51)	-4,5 [-8,77; -0,24] 0,0387
Woche 4	58	23,01 (14,0)	58	13,99 (11,43)	-9,02 (14,61)	59	23,37 (15,22)	59	18,29 (13,12)	-5,08 (16,28)	-4,23 [-8,51; 0,05] 0,0529

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-128: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	37	1,28 (2,57)	37	2,48 (4,57)	1,2 (5,5)	35	1,51 (3,39)	35	2,61 (4,4)	1,09 (2,8)	-0,05 [-1,63; 1,54] 0,9525
Woche 4	35	1,25 (2,61)	35	1,53 (2,71)	0,28 (3,77)	35	1,57 (3,38)	35	1,87 (2,56)	0,3 (4,14)	-0,16 [-1,76; 1,45] 0,8475
Studie 301											
Monat 1	228	2,01 (3,74)	228	2,31 (3,21)	0,3 (4,76)	211	1,53 (3,11)	211	2,61 (3,5)	1,07 (4,18)	-0,34 [-0,99; 0,3] 0,2918

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-129: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH2 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	58	5,91 (7,34)	58	4,45 (4,64)	-1,46 (8,71)	57	6,27 (8,48)	57	5,55 (8,73)	-0,71 (8,87)	-1,01 [-3,1; 1,07] 0,3382
Woche 4	56	5,88 (7,44)	56	3,71 (4,13)	-2,17 (8,03)	56	5,93 (8,17)	56	5,36 (5,07)	-0,58 (9,52)	-1,57 [-3,68; 0,53] 0,1423
Studie 301											
Monat 1	294	7,32 (7,26)	294	5,5 (5,01)	-1,82 (8,21)	282	8,8 (9,2)	282	7,7 (7,38)	-1,11 (9,87)	-1,95 [-3,05; -0,85] 0,0005

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-130: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	9,83 (8,34)	59	4,61 (4,83)	-5,21 (8,56)	58	9,12 (7,26)	58	7,22 (8,43)	-1,9 (9,83)	-2,68 [-4,94; -0,42] 0,0205
Woche 4	57	10,01 (8,42)	57	4,74 (3,99)	-5,27 (8,49)	57	9,16 (7,31)	57	7,14 (8,0)	-2,03 (10,15)	-2,49 [-4,78; -0,19] 0,0337
Studie 301											
Monat 1	303	10,42 (8,98)	303	7,12 (6,44)	-3,3 (9,96)	294	12,49 (10,32)	294	10,67 (10,02)	-1,82 (12,98)	-3,21 [-4,55; -1,86] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-131: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	13,68 (12,33)	59	5,74 (6,06)	-7,94 (12,76)	58	13,27 (11,37)	58	8,71 (7,9)	-4,56 (14,88)	-2,95 [-5,28; -0,62] 0,0133
Woche 4	58	13,87 (12,34)	58	5,38 (5,58)	-8,49 (13,15)	57	13,46 (11,37)	57	6,4 (5,83)	-7,07 (12,61)	-1,04 [-3,39; 1,31] 0,3859
Studie 301											
Monat 1	304	13,74 (13,05)	304	8,24 (8,35)	-5,5 (12,69)	299	14,31 (12,51)	299	12,45 (11,6)	-1,86 (14,45)	-4,05 [-5,52; -2,57] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-132: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH5 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	12,86 (10,43)	59	7,22 (7,29)	-5,64 (12,57)	58	17,2 (12,74)	58	8,55 (7,09)	-8,66 (14,45)	-1,2 [-4,02; 1,62] 0,4034
Woche 4	58	12,91 (10,51)	58	6,0 (4,84)	-6,91 (11,4)	57	17,32 (12,82)	57	7,83 (8,21)	-9,49 (16,12)	-1,82 [-4,67; 1,02] 0,2078
Studie 301											
Monat 1	305	13,67 (11,02)	305	7,96 (7,52)	-5,71 (12,02)	299	13,55 (11,58)	299	11,83 (10,43)	-1,72 (14,46)	-3,84 [-5,25; -2,44] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-133: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH6 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	15,05 (13,4)	59	7,06 (6,15)	-7,98 (14,27)	58	16,6 (12,92)	58	9,55 (12,27)	-7,05 (15,25)	-2,15 [-5,6; 1,3] 0,2205
Woche 4	58	15,06 (13,52)	58	5,9 (5,46)	-9,16 (12,48)	57	16,87 (12,87)	57	9,13 (12,72)	-7,74 (13,41)	-3,03 [-6,51; 0,45] 0,0873
Studie 301											
Monat 1	305	12,29 (10,81)	305	8,33 (8,13)	-3,96 (12,69)	299	14,16 (12,11)	299	12,2 (11,35)	-1,96 (14,2)	-3,51 [-4,97; -2,05] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-134: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH7 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	14,91 (10,94)	59	7,47 (6,14)	-7,44 (12,53)	58	13,84 (12,23)	58	12,2 (10,09)	-1,65 (13,05)	-4,81 [-7,92; -1,71] 0,0025
Woche 4	58	14,86 (11,02)	58	7,31 (5,57)	-7,56 (11,83)	57	13,14 (11,08)	57	10,41 (11,39)	-2,72 (14,44)	-3,44 [-6,56; -0,31] 0,0312
Studie 301											
Monat 1	305	15,15 (12,54)	305	9,68 (8,74)	-5,47 (12,96)	299	14,77 (12,44)	299	14,18 (12,57)	-0,58 (13,54)	-4,56 [-6,12; -3,0] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-135: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH8 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	22,84 (13,94)	59	14,2 (10,89)	-8,64 (14,47)	58	20,85 (14,73)	58	18,34 (14,49)	-2,5 (16,77)	-4,79 [-9,04; -0,54] 0,0273
Woche 4	58	23,01 (14,0)	58	13,99 (11,43)	-9,02 (14,61)	57	20,16 (13,89)	57	15,55 (12,4)	-4,61 (14,99)	-2,73 [-7,01; 1,56] 0,2110
Studie 301											
Monat 1	305	22,57 (15,08)	305	16,83 (13,62)	-5,74 (14,99)	299	25,1 (16,22)	299	21,73 (15,52)	-3,37 (17,57)	-3,89 [-5,96; -1,83] 0,0002

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 20: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 21: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 22: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 23: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 24: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 25: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 26: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 27: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 28: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 29: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 30: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 31: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 32: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-136: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	95,24 (36,78)	363	62,59 (34,18)	-32,65 (36,99)	356	101,4 (39,88)	356	87,06 (42,93)	-14,34 (41,83)	-21,7 [-26,46; -16,97] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-137: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	350	8,29 (8,66)	350	7,09 (6,25)	-1,21 (9,76)	338	9,32 (10,05)	338	9,25 (8,4)	-0,07 (10,9)	-1,97 [-3,14; -0,79] 0,0010

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-138: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ2 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	362	23,91 (17,31)	362	14,48 (11,83)	-9,43 (17,16)	356	25,75 (18,86)	356	21,61 (17,55)	-4,14 (21,51)	-6,63 [-8,6; -4,66] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-139: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	26,26 (17,19)	363	15,59 (12,9)	-10,67 (18,84)	356	28,72 (18,99)	356	22,86 (18,34)	-5,86 (22,97)	-6,73 [-8,91; -4,55] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-140: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	37,74 (22,92)	363	25,59 (18,41)	-12,15 (21,93)	356	38,78 (23,16)	356	34,32 (23,74)	-4,46 (24,48)	-8,25 [-10,92; -5,59] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-141: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	263	1,91 (3,62)	263	2,2 (3,15)	0,3 (4,64)	246	1,54 (3,14)	246	2,5 (3,39)	0,96 (4,17)	-0,33 [-0,92; 0,26] 0,2726

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-142: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH2) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH2 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	350	7,09 (7,3)	350	5,22 (4,92)	-1,88 (8,17)	338	8,33 (9,09)	338	7,31 (7,09)	-1,02 (9,8)	-1,91 [-2,88; -0,94] 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-143: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH3) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	360	10,36 (8,88)	360	6,74 (6,17)	-3,61 (9,76)	351	11,95 (9,96)	351	10,1 (9,8)	-1,86 (12,55)	-3,1 [-4,26; -1,93] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-144: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	362	13,76 (12,92)	362	7,78 (8,04)	-5,98 (12,79)	356	14,17 (12,32)	356	11,48 (11,1)	-2,7 (14,28)	-3,58 [-4,86; -2,31] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-145: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH5 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	13,55 (10,93)	363	7,64 (7,19)	-5,9 (11,92)	356	14,15 (11,85)	356	11,19 (10,2)	-2,96 (14,99)	-3,47 [-4,72; -2,22] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-146: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH6 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	12,73 (11,31)	363	7,94 (7,81)	-4,79 (12,78)	356	14,59 (12,26)	356	11,71 (11,61)	-2,88 (14,22)	-3,39 [-4,73; -2,04] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-147: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH7 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	15,1 (12,3)	363	9,3 (8,35)	-5,8 (12,79)	356	14,5 (12,23)	356	13,58 (12,45)	-0,93 (13,69)	-4,39 [-5,79; -3,0] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-148: Meta-Analyse Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH8 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	22,64 (14,89)	363	16,37 (13,32)	-6,26 (14,96)	356	24,31 (15,95)	356	20,74 (15,22)	-3,57 (17,17)	-3,73 [-5,58; -1,88] 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-136 und Abbildung 20) für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im WASO gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -32,65 Minuten größer als im Vergleichsarm einer Optimierten Versorgung mit -14,34 Minuten (MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97]; p < 0,0001). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung.

Bezogen auf die Quartil-Werte zeigt die Meta-Analyse ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

So ist für das erste Quartil (WASOQ1, Tabelle 4-137 und Abbildung 21) die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit -1,21 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -0,07 Minuten (MWD -1,97 Minuten [95 %-KI: -3,14; -0,79]; p = 0,0010).

Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigt sich ebenso für das zweite Quartil (WASOQ2, Tabelle 4-138 und Abbildung 22). Hier ist die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit -9,43 Minuten deutlich größer als bei einer Optimierten Versorgung mit -4,14 Minuten (MWD -6,63 Minuten [95 %-KI: -8,6; -4,66]; p < 0,0001).

Dieser statistisch signifikante Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung zeigt sich auch für die folgenden beiden Quartile. So ist die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm für das dritte Quartil (WASOQ3; Tabelle 4-139 und Abbildung 23) mit -10,67 Minuten höher als die Optimierte Versorgung mit -5,86 Minuten (MWD -6,73 Minuten [95 %-KI: -8,91; -4,55]; p < 0,0001). Im vierten Quartil (WASOQ4; Tabelle 4-140 und Abbildung 24) ist die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen bei Daridorexant mit -12,15 Minuten erheblich höher als für die Optimierte Versorgung mit -4,46 Minuten (MWD -8,25 Minuten [95 %-KI: -10,92; -5,59]; p < 0,0001).

Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird also in allen vier Quartilen der Nacht unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung. Dies spiegelt sich ebenfalls in den stündlichen Messungen wider.

Nach einer Stunde (WASOH1; Tabelle 4-141 und Abbildung 25) zeigen sich ähnliche Behandlungsergebnisse für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Optimierte Versorgung.

Aber der zweiten Stunde (WASOH2) bis zur letzten Stunde der Nacht (WASOH8) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. So ist nach 2 Stunden (WASOH2, Tabelle 4-142 und Abbildung 26) die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit -1,88 Minuten größer als bei einer Optimierten Versorgung mit -1,02 Minuten (MWD -1,91 Minuten [95 %-KI: -2,88; -0,94], p = 0,0001).

Die darauffolgenden Messzeitpunkte bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Nach drei Stunden (WASOH3, Tabelle 4-143 und Abbildung 27) liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert für den Zeitraum von 4 Wochen bei -3,61 Minuten gegenüber -1,86 Minuten (MWD -3,1 Minuten [95 %-KI: -4,26; -1,93]; p < 0,0001), nach 4 Stunden (WASOH4, Tabelle 4-144 und Abbildung 28) bei -5,98 Minuten gegenüber -2,7 Minuten (MWD -3,58 Minuten [95 %-KI: -4,86; -2,31]; p < 0,0001) und nach 5 Stunden (WASOH5, Tabelle 4-145 und Abbildung 29) bei -5,9 Minuten gegenüber -2,96 Minuten (MWD -3,47 Minuten [95 %-KI: -4,72; -2,22]; p < 0,0001).

Nach sechs Stunden (WASOH6, Tabelle 4-146 und Abbildung 30) liegt die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert für den Zeitraum von 4 Wochen im Daridorexant Arm bei -4,79 Minuten gegenüber einer Optimierten Versorgung mit -2,88 Minuten (MWD -3,39 Minuten [95 %-KI: -4,73; -2,04]; p < 0,0001). Die durchschnittliche Veränderung des WASO gegenüber dem Ausgangswert für den Zeitraum von 4 Wochen im Daridorexant Arm ist nach sieben Stunden (WASOH7, Tabelle 4-147 und Abbildung 31) mit -5,8 Minuten deutlich größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -0,93 Minuten (MWD -4,39 Minuten [95 %-KI: -5,79; -3,0]; p < 0,0001), dies bestätigt sich nach acht Stunden (WASOH8, Tabelle 4-148 und Abbildung 32) mit -6,26 Minuten gegenüber -3,57 Minuten (MWD -3,73 [95 %-KI: -5,58; -1,88]; p = 0,0001).

Zusammenfassend zeigt sich der signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung, bezogen auf die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, in allen vier Quartilen der Nacht sowie nach der ersten Stunde der Nacht (H2 bis H8).

Dies bedeutet, dass die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) unter Daridorexant stärker verkürzt wird als unter einer Optimierten Versorgung, insbesondere im Verlauf der späteren Schlafphase.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.3.3 Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-149: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST)

Studie	Operationalisierung
Info	Die Gesamtschlafdauer ist die Zeitspanne, die eine Person während einer Schlafepisode tatsächlich mit Schlafen verbringt. Die TST ist die Summe aller REM- und NREM-Schlafphasen (engl. *Rapid Eye Movement, Non Rapid Eye Movement*) in einer Schlafepisode.
AC-078A201	Es wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtschlafdauer (Minuten) vom Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt. TST ist definiert als die gesamte Zeit, die als nicht wach vom Ausschalten des Lichts bis zum Einschalten des Lichts verbracht wird.
ID-078A301	Es wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Gesamtschlafdauer (Minuten) vom Ausgangswert bis nach 4 Wochen ermittelt. TST ist definiert als die gesamte Zeit, die als nicht wach vom Ausschalten des Lichts bis zum Einschalten des Lichts verbracht wird.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-151), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem ähnliche Behandlungsergebnisse. Dies bedeutet, dass eine Verlängerung der Gesamtschlafdauer unter Daridorexant-Behandlung ähnlich gut erreicht werden kann wie unter Zolpidem-Behandlung, bei numerischem Vorteil für Daridorexant.

Als Ergebnis für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) für Fragestellung 2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-152), zeigt sich in Studie 201 ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung der TST gegenüber dem Ausgangswert ist nach zwei Wochen im Daridorexant-Arm mit 76,96 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 57,96 Minuten (MWD 23,4 Minuten [95 %-KI: 7,68; 39,13]; p = 0,0037). Die durchschnittliche Veränderung des TST gegenüber dem Ausgangswert ist nach vier Wochen im Daridorexant-Arm mit 80,75 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 60,12 Minuten (MWD 25,4 Minuten [95 %-KI: 9,56; 41,15]; p = 0,0018). In Studie 301 zeigt

sich nach vier Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im TST-Wert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 57,81 Minuten fast doppelt so groß wie unter einer Optimierten Versorgung mit 29,5 Minuten (MWD 34,0 Minuten [95 %-KI: 26,98; 41,0]; p < 0,0001). Dies bedeutet, dass die Gesamtschlafdauer unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker verlängert wird als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. Dies bedeutet, dass eine Verlängerung der Gesamtschlafdauer unter Daridorexant-Behandlung ähnlich gut erreicht werden kann wie unter Zolpidem-Behandlung. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Daridorexant. Dies bedeutet, dass die Gesamtschlafdauer unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker verlängert wird als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung.

Tabelle 4-151: Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

TST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	322,03 (45,72)	59	399,0 (37,64)	76,96 (46,73)	59	316,28 (55,27)	59	387,81 (44,94)	71,53 (49,62)	8,69 [-4,39; 21,77] 0,1921
Woche 4	58	321,66 (46,03)	58	402,41 (39,63)	80,75 (53,39)	59	316,28 (55,27)	59	394,99 (41,09)	78,7 (54,01)	5,43 [-7,69; 18,55] 0,4158

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-152: Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

TST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	322,03 (45,72)	59	399,0 (37,64)	76,96 (46,73)	58	318,48 (53,64)	58	376,44 (47,56)	57,96 (54,79)	23,4 [7,68; 39,13] 0,0037
Woche 4	58	321,66 (46,03)	58	402,41 (39,63)	80,75 (53,39)	57	319,96 (52,91)	57	380,08 (46,01)	60,12 (46,06)	25,4 [9,56; 41,15] 0,0018
Studie 301											
Monat 1	305	328,64 (49,65)	305	386,45 (44,93)	57,81 (53,63)	299	318,47 (54,92)	299	347,97 (56,55)	29,5 (53,97)	34,0 [26,98; 41,0] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 33: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-153: Meta-Analyse Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

TST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	327,52 (49,1)	363	389,0 (44,46)	61,48 (54,17)	356	318,71 (54,53)	356	353,11 (56,19)	34,4 (53,91)	32,5 [26,12; 38,91] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-153 und Abbildung 33) für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im TST-Wert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 61,48 Minuten größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 34,4 Minuten (MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91]; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass die Gesamtschlafdauer unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker verlängert wird als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.3.4 Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett]) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-154: Operationalisierung des Endpunkts Schlafeffizienz

Studie	Operationalisierung
Info	Die Schlafeffizienz ist der Anteil der Zeit während einer Schlafepisode, der tatsächlich mit Schlafen verbracht wird. Sie wird berechnet, indem die Gesamtschlafdauer durch die Gesamtzeit im Bett geteilt wird.
AC-078A201	Es wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Schlafeffizienz vom Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt. Die Schlafeffizienz (%) wird definiert als 100 × (TST [Minuten] / Gesamtzeit im Bett [Minuten]), wobei die Gesamtzeit im Bett während der PSG-Nächte auf 480 Minuten festgelegt wurde.
ID-078A301	Es wird die Veränderung der durch PSG klinisch ermittelten Schlafeffizienz vom Ausgangswert bis zu nach 4 Wochen ermittelt. Die Schlafeffizienz (%) wird definiert als 100 × (TST [Minuten] / Gesamtzeit im Bett [Minuten]), wobei die Gesamtzeit im Bett während der PSG-Nächte auf 480 Minuten festgelegt wurde.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schlafeffizienz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Schlafeffizienz in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Schlafeffizienz als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schlafeffizienz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Schlafeffizienz (SE) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Schlafeffizienz (SE) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-156), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem ähnliche Behandlungsergebnisse. Dies bedeutet, dass eine Vergrößerung des Anteils der tatsächlichen Schlafzeit unter Daridorexant-Behandlung ähnlich gut erreicht wird wie unter Zolpidem-Behandlung.

Als Ergebnis für den Endpunkt Schlafeffizienz (SE) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-157), zeigt sich in Studie 201 ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung der Schlafeffizienz gegenüber dem

Ausgangswert ist nach zwei Wochen im Daridorexant-Arm mit 16,03 % größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 12,08 % (MWD 4,9 % [95 %-KI: 1,65; 8,14]; p = 0,0033). Die durchschnittliche Veränderung der Schlafeffizienz gegenüber dem Ausgangswert ist nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit 16,82 % größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 12,52 % (MWD 5,31 % [95 %-KI: 2,06; 8,57]; p = 0,0015). Dies bedeutet, dass der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker vergrößert wird als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung.

In Studie 301 zeigt sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung in der Schlafeffizienz gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 12,12 % fast doppelt so groß wie unter einer Optimierten Versorgung mit 6,14 % (MWD 7,16 % [95 %-KI: 5,71; 8,61]; p < 0,0001). Dies bedeutet, dass der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker vergrößert wird als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Schlafeffizienz (SE) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. Dies bedeutet, dass eine Vergrößerung des Anteils der tatsächlichen Schlafzeit unter Daridorexant-Behandlung ähnlich gut erreicht wird wie unter Zolpidem-Behandlung. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Daridorexant. Dies bedeutet, dass der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker vergrößert wird als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung.

Tabelle 4-156: Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

SE (Prozent)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	67,09 (9,53)	59	83,12 (7,84)	16,03 (9,74)	59	65,89 (11,52)	59	80,79 (9,36)	14,9 (10,34)	1,81 [-0,9; 4,52] 0,1898
Woche 4	58	67,01 (9,59)	58	83,84 (8,26)	16,82 (11,12)	59	65,89 (11,52)	59	82,35 (8,33)	16,46 (11,12)	1,07 [-1,65; 3,79] 0,4397

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-157: Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

SE (Prozent)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	67,09 (9,53)	59	83,12 (7,84)	16,03 (9,74)	58	66,35 (11,17)	58	78,43 (9,91)	12,08 (11,41)	4,9 [1,65; 8,14] 0,0033
Woche 4	58	67,01 (9,59)	58	83,84 (8,26)	16,82 (11,12)	57	66,66 (11,02)	57	79,18 (9,59)	12,52 (9,6)	5,31 [2,06; 8,57] 0,0015
Studie 301											
Monat 1	305	68,47 (10,34)	305	80,59 (9,26)	12,12 (11,04)	299	66,36 (11,44)	299	72,5 (11,78)	6,14 (11,24)	7,16 [5,71; 8,61] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 34: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Schlafeffizienz (SE) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-158: Meta-Analyse Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

SE (Prozent)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	68,23 (10,23)	363	81,11 (9,18)	12,88 (11,18)	356	66,41 (11,36)	356	73,57 (11,7)	7,16 (11,23)	6,84 [5,52; 8,16] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-158 und Abbildung 34) für den Endpunkt Schlafeffizienz (SE) für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung in der Schlafeffizienz gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 12,88 % größer als unter einer Optimierten Versorgung mit 7,16 % (MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16]; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker erhöht wird als unter Behandlung mit einer Optimierter Versorgung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Schlafeffizienz (SE) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.4 Nebenwirkungen

4.3.1.3.4.1 Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunkts Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit)

Studie	Operationalisierung
Info	Beim *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) handelt es sich um einen Fragebogen, der 20 Symptome in kurzer, klarer und für Laien leicht verständlicher Form beschreibt. Das bedeutet, dass er sowohl im Rahmen einer Selbstbeurteilung als auch von klinischem Personal durchgeführt werden kann (Tyrer et al., 1990). Der Fragebogen wurde zunächst in einer Studie mit 68 Teilnehmenden validiert, die einen langsamen Entzug von Benzodiazepinen durchliefen, und seitdem in einer Reihe von klinischen Studien verwendet (Tyrer et al., 1990). Er gilt heute als das führende Instrument zur Selbsteinschätzung von Benzodiazepin-Entzugssymptomen bei Risikopersonen weltweit. Zitmann und Couvée zeigten auf, dass der BWSQ die Symptome während des Benzodiazepin-Entzugs auf zuverlässige Weise misst. Die Ergebnisse deuten auf eine gute Konstruktvalidität des BWSQ hin. Niedrige Werte während des Entzugs sagen einen eingeschränkteren zukünftigen Gebrauch von Benzodiazepinen voraus (Zitman und Couvee, 2001).
AC-078A201	Der BWSQ wurde von den Studienteilnehmenden bei Visite 2, 4, 5 (Tag 30) und 6 (Tag 31) auf ihrem Tablet-Computer selbst ausgefüllt. Der Fragebogen besteht aus 20 Fragen mit einer maximalen Punktzahl von 40, wobei in Studie 201 die Frage nach „Schütteln oder Zittern“ nicht auf dem Handgerät implementiert wurde. Somit ergab sich eine maximale Punktzahl von 38. Die Veränderungen im BWSQ-Gesamtwert und in den Einzelsymptomen werden von Visite 5 (am Morgen von Tag 29 auf Tag 30) bis Visite 6 (am Morgen von Tag 30 auf Tag 31) ermittelt.
ID-078A301	Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ) werden in Studie 301 nicht erfasst.
BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie ID-078A301 liegen keine Daten für den vorliegenden Zeitraum vor. Die Auswertung für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) in der Studie AC-078A201 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (BWSQ) sind mit 88 % bis 92 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit, bewertet anhand des BWSQ) liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) sowohl für den Gesamtwert als auch für die Einzelfragen vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung (bewertet anhand des BWSQ) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in den unten folgenden Tabellen (Gesamtwert Tabelle 4-161, Einzelsymptome Tabelle 4-163 bis Tabelle 4-181), zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem ähnliche Behandlungsergebnisse. Für das BWSQ-Symptom 17 (Dinge zu sehen oder zu hören, die nicht wirklich vorhanden sind – Halluzinationen, Tabelle 4-178) lassen sich für beide Behandlungsarme keine Ergebnisse aufzeigen, da dieses Symptom bei den Studienteilnehmenden nicht vorkam.

Als Ergebnis für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung (bewertet anhand des BWSQ) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in den unten folgenden Tabellen (Gesamtwert Tabelle 4-162, Einzelsymptome Tabelle 4-182 bis Tabelle 4-200) zeigt sich für das BWSQ-Symptom

10 (Kribbeln und Stechen in Händen, Armen und oder Beinen, Tabelle 4-190) ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant (MW -0,06) gegenüber einer Optimierten Versorgung (MW 0,04) (MWD -0,09 [95 %-KI: -0,17; -0,01]; p = 0,0255). Für alle anderen Symptome zeigen sich für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und die Optimierte Versorgung ähnliche Behandlungsergebnisse. Für die BWSQ-Symptome 12 (Ohnmachtsgefühle, Tabelle 4-192), 16 (das Gefühl, dass sich Dinge bewegen, wenn diese still sind, Tabelle 4-196), 17 (Dinge zu sehen oder zu hören, die nicht wirklich vorhanden sind – Halluzinationen, Tabelle 4-197) und 18 (Unmöglichkeit der Bewegungskontrolle, Tabelle 4-198) lassen sich keine Ergebnisse aufzeigen, da diese zum Teil schweren Symptomen, die denen von psychiatrischen Erkrankungen entsprechen, bei den Studienteilnehmenden nicht vorkamen.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit, bewertet anhand des BWSQ) für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse, für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich für das Symptom Kribbeln und Stechen in Händen, Armen und oder Beinen (mittels BWSQ erfasst) ein signifikanter Vorteil von Daridorexant.

Tabelle 4-161: BWSQ-Gesamtwert (BWSQTOT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	1,48 (2,73)	54	0,61 (1,72)	-0,87 (2,43)	55	1,24 (2,11)	55	0,75 (1,71)	-0,49 (2,53)	-0,38 [-1,32; 0,56] 0,4261

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-162: BWSQ-Gesamtwert (BWSQTOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	1,48 (2,73)	54	0,61 (1,72)	-0,87 (2,43)	53	1,49 (2,69)	53	0,49 (1,32)	-1,0 (1,96)	0,13 [-0,72; 0,98] 0,7621

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-163: BWSQ-Frage 1 (BWSQ101 – Unwirklichkeitsgefühl) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,07 (0,26)	54	0,02 (0,14)	-0,06 (0,23)	55	0,04 (0,19)	55	0,0 (0,0)	-0,04 (0,19)	-0,02 [-0,1; 0,06] 0,6358

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-164: BWSQ-Frage 2 (BWSQ102 – Äußerst geräuschempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,28 (0,49)	54	0,07 (0,33)	-0,2 (0,49)	55	0,13 (0,34)	55	0,05 (0,23)	-0,07 (0,33)	-0,13 [-0,29; 0,03] 0,1028

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-165: BWSQ-Frage 3 (BWSQ103 – Äußerst lichtempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,26 (0,48)	54	0,11 (0,37)	-0,15 (0,53)	55	0,27 (0,45)	55	0,09 (0,29)	-0,18 (0,39)	0,03 [-0,14; 0,21] 0,7054

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-166: BWSQ-Frage 4 (BWSQ104 – Äußerst geruchsempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,19 (0,39)	54	0,09 (0,35)	-0,09 (0,45)	55	0,07 (0,26)	55	0,02 (0,13)	-0,05 (0,23)	-0,04 [-0,17; 0,1] 0,5754

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-167: BWSQ-Frage 5 (BWSQ105 – Äußerst berührungsempfindlich) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,09 (0,29)	54	0,02 (0,14)	-0,07 (0,33)	55	0,04 (0,19)	55	0,0 (0,0)	-0,04 (0,19)	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,4627

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-168: BWSQ-Frage 6 (BWSQ106 – Eigenartiger Geschmack im Mund) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,06 (0,23)	54	0,06 (0,23)	0,0 (0,27)	55	0,13 (0,34)	55	0,13 (0,34)	0,0 (0,38)	0,0 [-0,13; 0,13] 1,0

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-169: BWSQ-Frage 7 (BWSQ107 – Muskelschmerzen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,04 (0,19)	54	0,02 (0,14)	-0,02 (0,24)	55	0,13 (0,39)	55	0,05 (0,23)	-0,07 (0,38)	0,05 [-0,07; 0,17] 0,3727

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-170: BWSQ-Frage 8 (BWSQ108 – Muskelzucken) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ108 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,04 (0,19)	54	0,04 (0,19)	0,0 (0,27)	55	0,02 (0,13)	55	0,02 (0,13)	0,0 (0,19)	0,0 [-0,09; 0,09] 1,0

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-171: BWSQ-Frage 10 (BWSQ110 – Gefühl von Nadelstichen in Extremitäten) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ110 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,06 (0,23)	54	0,0 (0,0)	-0,06 (0,23)	55	0,02 (0,13)	55	0,04 (0,19)	0,02 (0,24)	-0,07 [-0,16; 0,01] 0,1017

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-172: BWSQ-Frage 11 (BWSQ111 – Schwindelgefühl) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ111 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,06 (0,23)	54	0,06 (0,23)	0,0 (0,34)	55	0,07 (0,26)	55	0,11 (0,37)	0,04 (0,47)	-0,04 [-0,19; 0,12] 0,6438

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-173: BWSQ-Frage 12 (BWSQ112 – Ohnmachtsgefühl) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ112 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	55	0,0 (0,0)	55	0,02 (0,13)	0,02 (0,13)	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,324

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-174: BWSQ-Frage 13 (BWSQ113 – Sich krank fühlend) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ113 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,02 (0,14)	0,02 (0,14)	55	0,02 (0,13)	55	0,09 (0,35)	0,07 (0,38)	-0,05 [-0,16; 0,05] 0,323

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-175: BWSQ-Frage 14 (BWSQ114 – Sich depressiv fühlend) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ114 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,09 (0,29)	54	0,04 (0,19)	-0,06 (0,3)	55	0,11 (0,37)	55	0,05 (0,23)	-0,05 (0,4)	-0,0 [-0,14; 0,13] 0,9883

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-176: BWSQ-Frage 15 (BWSQ115 – Augenentzündung) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ115 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,11 (0,32)	54	0,0 (0,0)	-0,11 (0,32)	55	0,11 (0,37)	55	0,04 (0,19)	-0,07 (0,42)	-0,04 [-0,18; 0,1] 0,5942

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-177: BWSQ-Frage 16 (BWSQ116 – Gefühl von sich bewegenden Dingen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ116 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	55	0,02 (0,13)	55	0,0 (0,0)	-0,02 (0,13)	0,02 [-0,02; 0,05] 0,324

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-178: BWSQ-Frage 17 (BWSQ117 – Halluzinationen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ117 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	55	0,0 (0,0)	55	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	- - -

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-179: BWSQ-Frage 18 (BWSQ118 – Verlust der Bewegungskontrolle) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ118 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,02 (0,14)	54	0,02 (0,14)	0,0 (0,0)	55	0,02 (0,13)	55	0,0 (0,0)	-0,02 (0,13)	0,02 [-0,02; 0,05] 0,324

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-180: BWSQ-Frage 19 (BWSQ119 – Gedächtnisverlust) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ119 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,09 (0,29)	54	0,06 (0,23)	-0,04 (0,19)	55	0,04 (0,19)	55	0,04 (0,19)	0,0 (0,19)	-0,04 [-0,11; 0,04] 0,3151

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-181: BWSQ-Frage 20 (BWSQ120 – Verlust des Appetits) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ120 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,04 (0,19)	54	0,0 (0,0)	-0,04 (0,19)	55	0,02 (0,13)	55	0,0 (0,0)	-0,02 (0,13)	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5517

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-182: BWSQ-Frage 1 (BWSQ101 – Unwirklichkeitsgefühl) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,07 (0,26)	54	0,02 (0,14)	-0,06 (0,23)	53	0,09 (0,3)	53	0,0 (0,0)	-0,09 (0,3)	0,04 [-0,06; 0,14] 0,4504

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-183: BWSQ-Frage 2 (BWSQ102 – Äußerst geräuschempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,28 (0,49)	54	0,07 (0,33)	-0,2 (0,49)	53	0,23 (0,42)	53	0,08 (0,27)	-0,15 (0,36)	-0,05 [-0,22; 0,11] 0,5285

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-184: BWSQ-Frage 3 (BWSQ103 – Äußerst lichtempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,26 (0,48)	54	0,11 (0,37)	-0,15 (0,53)	53	0,21 (0,41)	53	0,06 (0,23)	-0,15 (0,41)	0,0 [-0,18; 0,18] 0,9757

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-185: BWSQ-Frage 4 (BWSQ104 – Äußerst geruchsempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,19 (0,39)	54	0,09 (0,35)	-0,09 (0,45)	53	0,09 (0,35)	53	0,0 (0,0)	-0,09 (0,35)	0,0 [-0,15; 0,16] 0,9822

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-186: BWSQ-Frage 5 (BWSQ105 – Äußerst berührungsempfindlich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,09 (0,29)	54	0,02 (0,14)	-0,07 (0,33)	53	0,11 (0,38)	53	0,04 (0,19)	-0,08 (0,33)	0,0 [-0,12; 0,13] 0,9825

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-187: BWSQ-Frage 6 (BWSQ106 – Eigenartiger Geschmack im Mund) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,06 (0,23)	54	0,06 (0,23)	0,0 (0,27)	53	0,13 (0,34)	53	0,02 (0,14)	-0,11 (0,32)	0,11 [-0,0; 0,23] 0,052

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-188: BWSQ-Frage 7 (BWSQ107 – Muskelschmerzen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,04 (0,19)	54	0,02 (0,14)	-0,02 (0,24)	53	0,04 (0,19)	53	0,02 (0,14)	-0,02 (0,24)	0,0 [-0,09; 0,09] 0,994

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-189: BWSQ-Frage 8 (BWSQ108 – Muskelzucken) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ108 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,04 (0,19)	54	0,04 (0,19)	0,0 (0,27)	53	0,04 (0,19)	53	0,02 (0,14)	-0,02 (0,24)	0,02 [-0,08; 0,12] 0,7059

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-190: BWSQ-Frage 10 (BWSQ110 – Gefühl von Nadelstichen in Extremitäten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ110 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,06 (0,23)	54	0,0 (0,0)	-0,06 (0,23)	53	0,0 (0,0)	53	0,04 (0,19)	0,04 (0,19)	-0,09 [-0,17; -0,01] 0,0255

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-191: BWSQ-Frage 11 (BWSQ111 – Schwindelgefühl) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ111 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,06 (0,23)	54	0,06 (0,23)	0,0 (0,34)	53	0,06 (0,23)	53	0,06 (0,23)	0,0 (0,0)	0,0 [-0,09; 0,09] 1,0

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-192: BWSQ-Frage 12 (BWSQ112 – Ohnmachtsgefühl) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ112 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	53	0,02 (0,12)	53	0,02 (0,12)	0,0 (0,0)	- - -

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-193: BWSQ-Frage 13 (BWSQ113 – Sich krank fühlend) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ113 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,02 (0,14)	0,02 (0,14)	53	0,04 (0,19)	53	0,02 (0,14)	-0,02 (0,14)	0,04 [-0,02; 0,09] 0,1602

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-194: BWSQ-Frage 14 (BWSQ114 – Sich depressiv fühlend) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ114 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,09 (0,29)	54	0,04 (0,19)	-0,06 (0,3)	53	0,15 (0,36)	53	0,02 (0,14)	-0,13 (0,39)	0,08 [-0,06; 0,21] 0,2616

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-195: BWSQ-Frage 15 (BWSQ115 – Augenentzündung) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ115 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,11 (0,32)	54	0,0 (0,0)	-0,11 (0,32)	53	0,15 (0,36)	53	0,08 (0,27)	-0,08 (0,27)	-0,04 [-0,15; 0,08] 0,5311

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-196: BWSQ-Frage 16 (BWSQ116 – Gefühl von sich bewegenden Dingen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ116 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	53	0,02 (0,14)	53	0,02 (0,14)	0,0 (0,0)	- - -

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-197: BWSQ-Frage 17 (BWSQ117 – Halluzinationen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ117 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,0 (0,0)	54	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	53	0,0 (0,0)	53	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	- - -

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-198: BWSQ-Frage 18 (BWSQ118 – Verlust der Bewegungskontrolle) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ118 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,02 (0,14)	54	0,02 (0,14)	0,0 (0,0)	53	0,0 (0,0)	53	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	- - -

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-199: BWSQ-Frage 19 (BWSQ119 – Gedächtnisverlust) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ119 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,09 (0,29)	54	0,06 (0,23)	-0,04 (0,19)	53	0,04 (0,19)	53	0,0 (0,0)	-0,04 (0,19)	0,0 [-0,07; 0,07] 0,985

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-200: BWSQ-Frage 20 (BWSQ120 – Verlust des Appetits) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

BWSQ120 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Veränderung Behandlungsende +1 Tag vs. Behandlungsende	54	0,04 (0,19)	54	0,0 (0,0)	-0,04 (0,19)	53	0,08 (0,27)	53	0,02 (0,14)	-0,06 (0,3)	0,02 [-0,08; 0,12] 0,6907

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für den vorliegenden Endpunkt gilt: Baseline = Behandlungsende, EOT = Behandlungsende + 1 Tag.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Erhebungszeitpunkte für den BWSQ aus den Studien 201 (Veränderung zwischen Visite 5 und 6) und 301 (Veränderung zwischen Visite 9 und 10) nicht gematcht werden konnten und eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien somit nicht gegeben ist.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie AC-078A201 für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.4.2 Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-201: Operationalisierung des Endpunkts Residualeffekt am nächsten Morgen

Studie	Operationalisierung
Info	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen Die Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. *Digit Symbol Substitution Test*, DSST) bzw. Coding Sub-Test misst die Aufmerksamkeit, die Wahrnehmungsgeschwindigkeit, die motorische Geschwindigkeit, das visuelle Abtasten und das Gedächtnis und gehört zu den am häufigsten verwendeten Tests in der klinischen Neuropsychologie (Jaeger, 2018). Er ist ein kurzer und einfacher Test, der wichtige Vorteile für die klinische Praxis bietet, da durch ihn eine Beeinträchtigung unabhängig von ihrer Art und Ursache oder Veränderungen bei den Erkrankten erkannt werden können. Der DSST ist sowohl für das Vorhandensein einer kognitiven Dysfunktion als auch für Veränderungen der kognitiven Funktion in einem breiten Spektrum von Studienpopulationen empfindlich. Die Leistung im DSST korreliert mit realen funktionellen Ergebnissen (z. B. der Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu bewältigen) und der Erholung von funktionellen Einschränkungen. Im Rahmen der klinischen Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis kann dieser einfache kognitive Test in Kombination mit einer psychiatrischen Anamnese auf der Ebene der einzelnen Erkrankten für die Auswahl und Dosierung von Medikamenten nützlich sein (Jaeger, 2018, Jaeger und Domingo, 2016). SDQ - VAS Der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) ist ein neues, inhaltlich validiertes Schlaftagebuch mit 17 Bewertungskategorien. Der SDQ stützt sich auf den konzeptionellen Rahmen und die kognitive Validierung des Consensus Sleep Diary (CSD) (Carney et al., 2012, Natale et al., 2015, Maich et al., 2018). Die Validität des Inhalts des SDQ (engl. Content-Validity) wurde spezifisch geprüft (Evidera, 2019). Die Validierung bestätigte, dass der SDQ leicht zu verstehen und für die Erfahrungen der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung relevant ist. Der SDQ umfasst einen Fragebogen am Morgen (mit 10 Einzelfragen zur Einnahme sowie zum Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation; zum Zeitpunkt des Zubettgehens; zum Zeitpunkt des Versuches, Einzuschlafen; zur Dauer bis zum Einschlafen; zum Aufwachen während des Schlafes; zur Dauer der Wachphasen; zur Aufwachzeit; zur Gesamtschlafdauer; zum Zeitpunkt des Aufstehens), einen Fragebogen am Abend (mit 2 Einzelfragen zur Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafpausen tagsüber), sowie drei visuelle Analogskalen (VAS) am Morgen (Morgen-VAS zur Schlafqualität, zur Tiefe des Schlafes sowie zum Schläfrigkeitsgefühl) und zwei VAS am Abend (Abend-VAS zum Schläfrigkeitsgefühl untertags und zur Funktionsfähigkeit im Alltag).
AC-078A201	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen Es wird die Veränderung des DSST-Gesamtwerts vom Ausgangswert bis zu den Wochen 2 und 4 ermittelt. VAS – Morgendliche Schläfrigkeit Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die morgendliche Schläfrigkeit beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.
ID-078A301	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen Es wird die Veränderung des DSST-Gesamtwerts vom Ausgangswert bis nach 4 Wochen ermittelt. VAS – Morgendliche Schläfrigkeit Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1, 2, 3 und 4 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die für die morgendliche Schläfrigkeit beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Auch die absoluten Werte werden zusammengefasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-202: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in den Studien AC-078A201 und ID-078A301 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Tests (DSST und SDQ-VAS) sind mit 88 % bis fast 100 % nach 4 Wochen als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) für den Gesamtwert vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-203 (Gesamtwert), zeigen sich basierend auf DSST für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem nach 2 und 4 Wochen ähnliche Behandlungsergebnisse für die kognitive Funktion am nächsten Morgen.

Als Ergebnis für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-204 (Gesamtwert), zeigen sich basierend auf DSST für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Optimierte Versorgung in Studie 201 nach 2 und 4 Wochen ähnliche Behandlungsergebnisse für die Verbesserung der kognitiven Funktion am nächsten Morgen. In Studie 301 zeigt sich nach 4 Wochen ein statistisch signifikant geringerer Schaden von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im Residualeffekt gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 3,7 geringer als unter einer Optimierten Versorgung mit 5,76 (MWD -2,1 [95 %-KI: -3,82; -0,38]; p = 0,0170). Für die kognitive Funktion am nächsten Morgen liegt somit im Daridorexant-Arm ein signifikant geringerer Schaden vor als unter einer Optimierten Versorgung.

Als Ergebnis für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der Tabelle 4-205, zeigen sich basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit für die beiden Behandlungsarme Daridorexant und Zolpidem nach 2 und 4 Wochen ähnliche Behandlungsergebnisse.

Als Ergebnis für Fragestellung A2 (Tabelle 4-206) zeigen sich basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit in Studie 301 in der ersten und zweiten Woche für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. In den Wochen 3 und 4 lässt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der morgendlichen Schläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 3 (8,63 vs. 5,17) bei 3,69 ([95 %-KI: 1,31; 6,07]; p = 0,0023) und für Woche 4 (10,05 vs. 5,39) bei 5,03 ([95 %-KI: 2,65; 7,41]; p < 0,0001). Der Rückgang der morgendlichen Schläfrigkeit fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) basierend auf DSST und auf der SDQ-VAS für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse für die Verbesserung der kognitiven Funktion am nächsten Morgen und der morgendlichen Schläfrigkeit. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich in Studie 301 basierend auf DSST nach 4 Wochen sowie basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit für die Wochen 3 und 4 ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant. Der Rückgang der kognitiven Funktionsbeeinträchtigung am nächsten Morgen und der morgendlichen Schläfrigkeit fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, was eine deutliche Verbesserung der Erkrankungssituation darstellt.

Tabelle 4-203: Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

CSTTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	64,45 (15,08)	59	76,48 (15,32)	12,03 (11,42)	59	68,26 (13,65)	59	81,9 (14,7)	13,64 (9,26)	-1,83 [-5,31; 1,65] 0,3015
Woche 4	58	64,21 (15,09)	58	78,34 (16,94)	14,13 (11,76)	58	68,18 (13,76)	58	81,81 (14,96)	13,63 (9,31)	0,11 [-3,39; 3,6] 0,9508

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-204: Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

CSTTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 2	59	64,45 (15,08)	59	76,48 (15,32)	12,03 (11,42)	58	67,86 (15,83)	58	78,03 (18,72)	10,17 (12,14)	1,55 [-2,24; 5,35] 0,4208
Woche 4	58	64,21 (15,09)	58	78,34 (16,94)	14,13 (11,76)	57	67,69 (15,92)	57	79,75 (16,45)	12,05 (10,66)	1,38 [-2,42; 5,19] 0,4742
Studie 301											
Monat 1	305	58,18 (18,85)	305	61,88 (18,61)	3,7 (11,33)	300	58,2 (17,34)	300	63,96 (18,06)	5,76 (9,45)	-2,1 [-3,82; -0,38] 0,0170

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-205: SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASSLEEP (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	30,46 (20,12)	56	39,29 (22,05)	8,83 (12,24)	58	30,58 (16,65)	58	42,22 (18,21)	11,64 (17,35)	-2,93 [-8,58; 2,72] 0,3075
Woche 2	57	31,11 (19,83)	57	43,04 (21,0)	11,93 (13,32)	59	32,12 (16,92)	59	44,36 (17,56)	12,25 (13,08)	-1,56 [-7,2; 4,08] 0,5859
Woche 3	56	31,19 (20,01)	56	44,8 (21,85)	13,61 (15,72)	53	32,66 (16,88)	53	49,17 (19,41)	16,51 (15,28)	-4,04 [-9,73; 1,65] 0,1625
Woche 4	57	30,15 (19,68)	57	47,1 (23,5)	16,96 (17,63)	59	32,12 (16,92)	59	48,35 (16,63)	16,23 (15,76)	-0,87 [-6,51; 4,78] 0,7623

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-206: SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASSLEEP (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Studie 201											
Woche 1	56	30,46 (20,12)	56	39,29 (22,05)	8,83 (12,24)	58	28,3 (13,92)	58	36,28 (15,31)	7,98 (10,71)	0,8 [-4,45; 6,05] 0,7643
Woche 2	57	31,11 (19,83)	57	43,04 (21,0)	11,93 (13,32)	58	28,02 (13,93)	58	39,08 (16,05)	11,06 (13,45)	1,56 [-3,69; 6,8] 0,5596
Woche 3	56	31,19 (20,01)	56	44,8 (21,85)	13,61 (15,72)	52	29,04 (13,9)	52	45,87 (16,43)	16,83 (15,0)	-2,26 [-7,56; 3,04] 0,4015
Woche 4	57	30,15 (19,68)	57	47,1 (23,5)	16,96 (17,63)	57	27,69 (13,81)	57	45,06 (17,88)	17,37 (16,72)	0,13 [-5,13; 5,38] 0,9622

Studie 301											
Woche 1	309	38,05 (18,77)	309	42,44 (20,06)	4,39 (11,52)	307	37,11 (18,94)	307	40,18 (18,48)	3,07 (10,04)	1,47 [-0,9; 3,85] 0,2239
Woche 2	308	37,96 (18,73)	308	44,85 (20,1)	6,9 (13,03)	307	37,11 (18,94)	307	41,95 (19,01)	4,84 (11,97)	2,22 [-0,16; 4,59] 0,0674
Woche 3	306	38,03 (18,65)	306	46,66 (21,16)	8,63 (14,78)	302	36,79 (18,88)	302	41,96 (19,03)	5,17 (12,6)	3,69 [1,31; 6,07] 0,0023
Woche 4	303	38,13 (18,79)	303	48,17 (21,34)	10,05 (15,69)	301	36,92 (18,94)	301	42,31 (19,33)	5,39 (13,4)	5,03 [2,65; 7,41] < 0,0001

a: In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren. Die Studiendauer unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: für Studie 201: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden); für Studie 301: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 35: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Abbildung 36: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (VAS Morgendliche Schläfrigkeit, VASSLEEP) nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Tabelle 4-207: Meta-Analyse Residualeffekt am nächsten Morgen (CSTTOT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

CSTTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Monat 1	363	59,14 (18,42)	363	64,51 (19,3)	5,37 (12,01)	357	59,71 (17,45)	357	66,48 (18,71)	6,76 (9,91)	-1,55 [-3,11; 0,01] 0,0516

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-208: Meta-Analyse SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASSLEEP (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Metaanalyse											
Woche 1	365	36,89 (19,16)	365	41,96 (20,38)	5,07 (11,73)	365	35,71 (18,5)	365	39,56 (18,06)	3,85 (10,29)	1,34 [-0,91; 3,59] 0,2423
Woche 2	365	36,89 (19,04)	365	44,57 (20,22)	7,68 (13,19)	365	35,66 (18,52)	365	41,5 (18,58)	5,83 (12,41)	2,11 [-0,14; 4,35] 0,0661
Woche 3	362	36,97 (19,0)	362	46,37 (21,25)	9,4 (15,01)	354	35,66 (18,42)	354	42,54 (18,7)	6,88 (13,6)	2,81 [0,56; 5,07] 0,0145
Woche 4	360	36,86 (19,13)	360	48,0 (21,66)	11,14 (16,19)	358	35,45 (18,51)	358	42,75 (19,11)	7,3 (14,63)	4,24 [1,99; 6,5] 0,0002

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Studien wurden nur verwendet, wenn für den Endpunkt Ereignisse vorlagen.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Meta-Analyse

In der Meta-Analyse (Tabelle 4-207 und Abbildung 35) für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen für die Fragestellung A2 wird die Gabe von Daridorexant (50 mg) einer Optimierten Versorgung zusammengefasst für 4 Wochen gegenübergestellt. Der Ausgangswert wird mit dem Ende der Behandlung verglichen. Als Basis dienen die gepoolten Daten aus den Studien 201 und 301. Es zeigt sich basierend auf DSST ein geringerer Schaden von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung bezüglich der kognitiven Funktion am nächsten Morgen. Die durchschnittliche Veränderung im Residualeffekt gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 5,37 geringer als unter einer Optimierten Versorgung mit 6,76, bei fehlender statistischer Signifikanz.

Morgendliche Schläfrigkeit (Tabelle 4-208 und Abbildung 36):

In der ersten Woche zeigen sich für die beiden Behandlungsarme ähnliche Behandlungsergebnisse. Für die Wochen 3 und 4 lässt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung beschreiben.

Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung der Schläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung liegt für Woche 3 (9,4 vs. 6,88) bei 2,81 ([95 %-KI: 0,56; 5,07]; p = 0,0145) und für Woche 4 (11,14 vs. 7,3) bei 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5]; p = 0,0002). Die Verbesserung der morgendlichen Schläfrigkeit fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung.

Zusammenfassend fällt der Rückgang der kognitiven Funktionsbeeinträchtigung am nächsten Morgen und der morgendlichen Schläfrigkeit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, was eine deutliche Verbesserung der Erkrankungssituation darstellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201 und ID-078A301 für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.4.3 Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-209: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Studie	Operationalisierung
AC-078A201	Der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit begann nach dem Ende der Behandlung (Tag 31) und dauerte mindestens 30 Tage (d. h. bis Tag 61). Nebenwirkungen, schwerwiegende Nebenwirkungen und das Ergebnis des Urin-Schwangerschaftstests wurden bei der 30-tägigen telefonischen Nachuntersuchung am Ende der Phase erfasst. Bei Teilnehmenden, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, erfolgte der Sicherheitsnachuntersuchungsanruf 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UEs) erfasst: • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem milden UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem moderaten UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem schweren UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem SUE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben.
ID-078A301	Der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit begann ab dem 1. Tag nach dem Ende der Placebo-Auslaufphase (nur für Teilnehmende in der Behandlungsabbruchgruppe: ab dem 1. Tag nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums bis zum letzten der 7 Tage nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums oder dem Datum von Visite 10) bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind); oder ab dem 1. Tag nach dem Ende der doppelblinden Studienphase bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die nicht in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind). Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UEs) erfasst: • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem milden UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem moderaten UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem schweren UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem SUE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben.

Studie	Operationalisierung
ID-078A303	Der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit begann ab dem 1. Tag nach dem Ende der Placebo-Auslaufphase (nur für Teilnehmende in der Behandlungsabbruchgruppe: ab dem 1. Tag nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums bis zum letzten der 7 Tage nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums oder dem Datum von Visite 10) bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind); oder ab dem 1. Tag nach dem Ende der doppelblinden Studienphase bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die nicht in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind). Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UEs) erfasst: • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem milden UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem moderaten UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem schweren UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem SUE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AC-078A201	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
ID-078A303	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in den Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der Tabelle 4-211, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Daridorexant und Zolpidem. 32,8 % der Studienteilnehmenden im Daridorexant-Arm und 36,7 % der Studienteilnehmenden im Zolpidem-Arm hatten mindestens ein UE jeglichen Schweregrades. Die Anteile an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE (26,2 % im Daridorexant-Arm gegenüber 28,3 % im Zolpidem-Arm), mit mindestens einem moderaten UE (9,8 % gegenüber 13,3 %) und mit mindestens einem schweren UE (1,6 % gegenüber 1,7 %) sind in beiden Behandlungsarmen ähnlich, ebenso der Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE (1,6 % gegenüber 0,0 %) und Studienteilnehmenden mit UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben (1,6 % gegenüber 1,7 %).

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der Tabelle 4-212, zeigt sich für den Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE in Studie 201 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Studie 301 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied, bei insgesamt geringen Ereignisraten. So haben 1,3 % (4 Studienteilnehmende) unter einer Optimierten Versorgung gegenüber 0,0 % im Daridorexant-Arm ein SUE (POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,96]; p = 0,045). Bei den UE nach Schweregrad zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben, zeigt sich in Studie 201 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Studie 301 liegt ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung vor (1 Studienteilnehmende (0,3 %) vs. 6 Studienteilnehmende (1,9 %)), bei fehlender statistischer Signifikanz.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigen sich in Studie 201 zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede. In Studie 301 liegt für SUE ein signifikanter Vorteil und für UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, ein numerischer Vorteil von Daridorexant vor.

Tabelle 4-211: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffektpatien**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades					
Studie 201	61	20 (32,8)	60	22 (36,7)	0,84 [0,4; 1,78]; 0,6541 0,89 [0,55; 1,46]; 0,6543 -0,04 [-0,21; 0,13]; 0,6567
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE					
Studie 201	61	16 (26,2)	60	17 (28,3)	0,9 [0,4; 2,0]; 0,7951 0,93 [0,52; 1,66]; 0,7951 -0,02 [-0,18; 0,14]; 0,8167
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE					
Studie 201	61	6 (9,8)	60	8 (13,3)	0,71 [0,23; 2,18]; 0,549 0,74 [0,27; 2,0]; 0,5497 -0,03 [-0,14; 0,08]; 0,6183
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-212: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a] Studie[b] SOC PT	Daridorexant 50 mg N	 n (%)	Optimierte Versorgung[c] N	 n (%)	Behandlungseffekt OR [95 % KI]; p-Wert RR [95 % KI]; p-Wert* RD [95 % KI]; p-Wert
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades					
Studie 201	61	20 (32,8)	60	18 (30,0)	1,14 [0,53; 2,45]; 0,7413 1,09 [0,64; 1,85]; 0,7415 0,03 [-0,14; 0,2]; 0,7351
Studie 301	310	65 (21,0)	310	56 (18,1)	1,2 [0,81; 1,79]; 0,3621 1,16 [0,84; 1,6]; 0,3625 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3513
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE					
Studie 201	61	16 (26,2)	60	14 (23,3)	1,17 [0,51; 2,67]; 0,7123 1,12 [0,6; 2,09]; 0,7126 0,03 [-0,12; 0,18]; 0,7153
Studie 301	310	44 (14,2)	310	42 (13,5)	1,06 [0,67; 1,66]; 0,8163 1,05 [0,71; 1,55]; 0,8163 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,7318
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE					
Studie 201	61	6 (9,8)	60	5 (8,3)	1,2 [0,35; 4,16]; 0,774 1,18 [0,38; 3,66]; 0,7741 0,02 [-0,08; 0,12]; 0,7149
Studie 301	310	26 (8,4)	310	20 (6,5)	1,33 [0,72; 2,43]; 0,3592 1,3 [0,74; 2,28]; 0,3596 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3473
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
Studie 301	310	1 (0,3)	310	3 (1,0)	- 0,37 [0,05; 2,61]; 0,3161 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	4 (1,3)	- 0,13 [0,02; 0,96]; 0,045 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	6 (1,9)	- 0,24 [0,05; 1,05]; 0,0576 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Langzeitdaten für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung dargestellt.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-213), zeigen sich in Studie 303 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Damit bestätigt sich das weiter oben bereits beschriebene günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-213: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades					
Studie 303	137	55 (40,1)	57	20 (35,1)	1,24 [0,65; 2,36]; 0,5102 1,14 [0,76; 1,72]; 0,5177 0,05 [-0,1; 0,2]; 0,5201
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE					
Studie 303	137	43 (31,4)	57	12 (21,1)	1,72 [0,83; 3,57]; 0,1484 1,49 [0,85; 2,61]; 0,1625 0,1 [-0,03; 0,23]; 0,1357
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE					
Studie 303	137	25 (18,2)	57	9 (15,8)	1,19 [0,52; 2,74]; 0,6818 1,16 [0,58; 2,32]; 0,6838 0,02 [-0,09; 0,13]; 0,7454
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	3 (5,3)	0,27 [0,04; 1,64]; 0,1539 0,28 [0,05; 1,62]; 0,1538 -0,04 [-0,1; 0,02]; 0,2028
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Studie 303	137	7 (5,1)	57	1 (1,8)	3,02 [0,36; 25,09]; 0,3072 2,91 [0,37; 23,14]; 0,312 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2441
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben					
Studie 303	137	9 (6,6)	57	2 (3,5)	1,93 [0,4; 9,24]; 0,4087 1,87 [0,42; 8,4]; 0,4127 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3586

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse Meta-Analyse

Als Ergebnis für die Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-214, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-214: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades					
Metaanalyse	371	85 (22,9)	370	74 (20,0)	1,19 [0,84; 1,69]; 0,3365 1,14 [0,87; 1,51]; 0,3369 1,03 [0,97; 1,09]; 0,3358
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE					
Metaanalyse	371	60 (16,2)	370	56 (15,1)	1,08 [0,73; 1,61]; 0,7027 1,07 [0,77; 1,49]; 0,7028 1,01 [0,96; 1,06]; 0,7026
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE					
Metaanalyse	371	32 (8,6)	370	25 (6,8)	1,3 [0,76; 2,24]; 0,3418 1,28 [0,77; 2,11]; 0,3422 1,02 [0,98; 1,06]; 0,3404
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE					
Metaanalyse	371	2 (0,5)	370	4 (1,1)	- 0,51 [0,1; 2,53]; 0,409 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	4 (1,1)	- 0,3 [0,05; 1,73]; 0,1777 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben					
Metaanalyse	371	2 (0,5)	370	6 (1,6)	- 0,36 [0,09; 1,46]; 0,1547 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.4.4 Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-215: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
AC-078A201 ID-078A301 ID-078A303*	Es werden folgende unerwünschte Ereignisse (UE), gegliedert nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), erfasst (Häufigkeitszahlen und Prozentsätze). Diskrepanzen hinsichtlich der Angaben zu SOC und den zugeordneten PT können daher rühren, dass bei den individuellen PT kein Studienarm über eine etwaige Mindestschwelle kommt, in Summe alle der SOC zugeordneten PT diese jedoch ereichen. • Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt • Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zehn Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung UND bei mindestens 1 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse (sUE) • Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Studie	Operationalisierung
AC-078A201 ID-078A301 ID-078A303*	• A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. *adverse events of special interest*, AESI): <u>Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem):</u> ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Ermüdung ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Ermüdung des Schweregrades Moderat ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Ermüdung des Schweregrades Mild ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit des Schweregrades Moderat <u>Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung):</u> ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Anomaler REM-Schlaf ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Anomaler REM-Schlaf des Schweregrades Mild ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Ermüdung ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Ermüdung des Schweregrades Moderat ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Koordinationsstörung ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Koordinationsstörung des Schweregrades Moderat ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit des Schweregrades Moderat ○ Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schwindelgefühl (mit Schwindel ergänzt) ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schwindelgefühl (mit Schwindel ergänzt) des Schweregrades Mild ▪ hiervon Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung mit mindestens einem AESI PT Schwindelgefühl (mit Schwindel ergänzt) des Schweregrades Moderat

AESI: adverse event of special interest; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

* Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA):
Studie 201: Version 19.0, Studien 301 und 303: Version 22.1

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-216: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AC-078A201	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ID-078A303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in den Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 wird gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT liegen Ergebnisse für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) sowie Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) vor.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-217, zeigt sich, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Zolpidem-Arm (0,0 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (8,2 %, 5 Studienteilnehmende), bei statistischer Signifikanz (POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3]; p 0

0,0241). Hingegen zeigen sich für Daridorexant in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (einschließlich Entzündungen am Applikationsort, Ermüdung, Gangstörung und Hautrötung am Applikationsort) statistisch signifikante Vorteile gegenüber Zolpidem (0,0 % gegenüber 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63]; p = 0,0116), welche ebenfalls im Hinblick auf ein Auftreten bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm relevant sind (Tabelle 4-220), insbesondere hinsichtlich des PT Ermüdung (0,0 % gegenüber 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411). Statistisch signifikante Vorteile finden sich ferner in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den PT Oberbauchschmerzen (0 % gegenüber 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411, hier zeigt sich auch ein numerischer Vorteil hinsichtlich des Relativen Risikos einer SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für UE, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, Tabelle 4-220) sowie in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für den PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt (0 % gegenüber 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411).

Oberbauschmerzen sind eine bekannte Nebenwirkung gemäß Fachinformation (AbZ-Pharma GmbH, 2018). Bei Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt sowie Ermüdung (Fatigue/Tagesschläfrigkeit) handelt es sich um sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung (Nordin et al., 2021).

Für die anderen berichteten Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, bei insgesamt niedrigen Ereigniszahlen.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-218, zeigt sich in Studie 301, dass in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der PT Übelkeit unter Optimierter Versorgung (0,0 %) seltener vorkommt als im Daridorexant-Arm (1,3 %, 4 Studienteilnehmende), bei statistischer Signifikanz (POR 7,46 [95 %-KI: 1,05; 53,22]; p = 0,045). Hingegen zeigt sich in Studie 301 für Daridorexant ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber einer Optimierten Versorgung in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen hinsichtlich des PT Sturz (0 % gegenüber 1,3 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,96]; p = 0,045). Bei Stürzen handelt es sich um sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Behandlung einer Chronischen Insomnischen Störung (Riemann et al., 2017). Insgesamt sind diese Zahlen bemerkenswert, weisen sie doch auf ein besonderes, ‚Placebo-ähnliches' Sicherheitsprofil für Daridorexant hin.

Für die anderen berichteten Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, bei insgesamt niedrigen Ereigniszahlen.

Zusammenfassend zeigen sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für die Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) bei einem Nachteil hinsichtlich der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ein Vorteil von Daridorexant bei der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort,

sowie drei patientenrelevante statistisch signifikante Vorteile für die PT Oberbauchschmerzen, Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt und Ermüdung. Für die Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigt sich bei einem Nachteil hinsichtlich der PT Übelkeit ein signifikanter Vorteil von Daridorexant hinsichtlich des wichtigen patientenrelevanten PT Stürze.

Tabelle 4-217: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	6 (10,0)	- 0,12 [0,02; 0,63]; 0,0116 -
PT Entzündung am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Ermüdung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	4 (6,7)	- 0,13 [0,02; 0,92]; 0,0411 -
PT Gangstörung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
PT Hautrötung am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Augenerkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Verschwommenes Sehen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Husten					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
PT Regelschmerzen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	5 (8,2)	60	0 (0,0)	- 7,78 [1,31; 46,3]; 0,0241 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Gerneralisierter Juckreiz					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Kontaktdermatitis					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Nesselsucht					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Pruritus					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	0 (0,0)	- 7,39 [0,46; 119,56]; 0,159 -
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Studie 201	61	3 (4,9)	60	9 (15,0)	0,29 [0,08; 1,14]; 0,0769 0,33 [0,09; 1,15]; 0,0821 -0,1 [-0,21; 0,01]; 0,0625
PT Blähungen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Diarrhö					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Dyspepsie					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Mundtrockenheit					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Oberbauchschmerzen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	4 (6,7)	- 0,13 [0,02; 0,92]; 0,0411 -
PT Verstopfung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
PT Übelkeit					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	3 (5,0)	0,32 [0,03; 3,13]; 0,3255 0,33 [0,04; 3,06]; 0,3281 -0,03 [-0,09; 0,03]; 0,3619

SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 201	61	8 (13,1)	60	10 (16,7)	0,75 [0,28; 2,07]; 0,5838 0,79 [0,33; 1,86]; 0,5843 -0,04 [-0,17; 0,09]; 0,5474
PT Kopfschmerzen					
Studie 201	61	4 (6,6)	60	5 (8,3)	0,77 [0,2; 3,03]; 0,7103 0,79 [0,22; 2,79]; 0,7105 -0,02 [-0,11; 0,07]; 0,6883
PT Schläfrigkeit					
Studie 201	61	4 (6,6)	60	3 (5,0)	1,33 [0,29; 6,23]; 0,7145 1,31 [0,31; 5,61]; 0,7147 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6499
PT Schwindelgefühl					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	3 (5,0)	- 0,13 [0,01; 1,26]; 0,0782 -
PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	4 (6,7)	- 0,13 [0,02; 0,92]; 0,0411 -
PT Sprechstörung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
PT Missempfindungen am Ohr					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Ohrenschmerzen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Schwindel					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Herzerkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
PT Sinusbradykardie					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Vorhoftachykardie					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 201	61	6 (9,8)	60	5 (8,3)	1,2 [0,35; 4,16]; 0,774 1,18 [0,38; 3,66]; 0,7741 0,02 [-0,08; 0,12]; 0,7149
PT Grippe					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Magen-Darm-Erkrankung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Mandelentzündung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Nasopharyngitis					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	5 (8,3)	0,37 [0,07; 2,0]; 0,2499 0,39 [0,08; 1,95]; 0,2534 -0,05 [-0,13; 0,03]; 0,2401
PT Rachenentzündung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
PT Angst					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Nervosität					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Nackenschmerzen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Hyperkaliämie					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Hypokalzämie					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

SOC Untersuchungen					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	1 (1,7)	2,0 [0,18; 22,66]; 0,5757 1,97 [0,18; 21,13]; 0,5764 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,4872
PT Erhöhte ALT					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Erhöhte Kreatinkinase					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Erhöhtes Bilirubin im Blut					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Fraktur der Hand					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Sturz					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Verletzung der Gelenke					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Verletzung der Gliedmaßen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-218: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	3 (5,0)	- 0,13 [0,01; 1,26]; 0,0782 -
Studie 301	310	9 (2,9)	310	5 (1,6)	1,82 [0,6; 5,51]; 0,2863 1,8 [0,61; 5,31]; 0,2869 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,409
PT Anomales Gefühl					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Bluterguss am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Ermüdung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
Studie 301	310	5 (1,6)	310	1 (0,3)	- 3,84 [0,77; 19,13]; 0,1011 -
PT Fieber					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Gangstörung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Hautrötung am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Hitzegefühl					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Hämatom an der Punktionsstelle					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Kater					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Peripheres Ödem					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

SOC Augenerkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Augenreizung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Katarakt					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Verschwommenes Sehen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
PT Abszessdrainage					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Zahnentfernung					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
SOC Endokrine Erkrankungen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Hypothyreose					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
PT Asthma					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Husten					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

PT Verstopfung der Nase					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Regelschmerzen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	5 (8,2)	60	1 (1,7)	5,27 [0,6; 46,51]; 0,1348 4,92 [0,59; 40,86]; 0,1403 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0709
Studie 301	310	4 (1,3)	310	1 (0,3)	- 3,35 [0,58; 19,42]; 0,1783 -
PT Akne					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Anomales Haarwachstum					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Ausschlag					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Gerneralisierter Juckreiz					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Kontaktdermatitis					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Nesselsucht					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

PT Pruritus					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	0 (0,0)	- 7,39 [0,46; 119,56]; 0,159 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Blasenbeschwerden					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Nächtlicher Harndrang					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Lymphknotenentzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Studie 201	61	3 (4,9)	60	3 (5,0)	0,98 [0,19; 5,07]; 0,9834 0,98 [0,21; 4,68]; 0,9834 -0,0 [-0,08; 0,08]; 1,0
Studie 301	310	10 (3,2)	310	2 (0,6)	- 3,89 [1,24; 12,17]; 0,0198 -
PT Blähung des Bauches					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Diarrhö					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Dyspepsie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

PT Erbrechen					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Mundtrockenheit					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Oberbauchschmerzen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Verstopfung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Zahnschmerzen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT thromboisierte Hämorrhoiden					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Übelkeit					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	4 (1,3)	310	0 (0,0)	- 7,46 [1,05; 53,22]; 0,045 -
SOC Erkrankungen des Immunsystems					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Saisionale Allergien					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 201	61	8 (13,1)	60	5 (8,3)	1,66 [0,51; 5,4]; 0,3994 1,57 [0,55; 4,54]; 0,4013 0,05 [-0,06; 0,16]; 0,3788
Studie 301	310	20 (6,5)	310	13 (4,2)	1,58 [0,77; 3,23]; 0,2138 1,54 [0,78; 3,04]; 0,2146 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,27
PT Bewusstseinseintrübung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

PT Eingeschränktes Erinnerungsvermögen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Koordinationsstörung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Kopfschmerzen					
Studie 201	61	4 (6,6)	60	1 (1,7)	4,14 [0,45; 38,17]; 0,21 3,93 [0,45; 34,19]; 0,2144 0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1625
Studie 301	310	12 (3,9)	310	8 (2,6)	1,52 [0,61; 3,77]; 0,3664 1,5 [0,62; 3,62]; 0,3668 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4905
PT Neuralgie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Neuromuskuläre Blockade					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Restless-Legs-Syndrom					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Schläfrigkeit					
Studie 201	61	4 (6,6)	60	3 (5,0)	1,33 [0,29; 6,23]; 0,7145 1,31 [0,31; 5,61]; 0,7147 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6499
Studie 301	310	3 (1,0)	310	2 (0,6)	- 1,5 [0,26; 8,68]; 0,6537 -
PT Schwindelgefühl					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	4 (1,3)	310	1 (0,3)	- 2,75 [0,68; 11,08]; 0,1549 -
PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
Studie 301	310	6 (1,9)	310	2 (0,6)	- 1,01 [-0,38; 2,41]; 0,1549 -
PT Sprechstörung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	4 (1,3)	310	2 (0,6)	- 1,96 [0,39; 9,77]; 0,4123 -
PT Schwindel					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
PT Tinnitus					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
SOC Gefässerkrankungen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
PT Hitzewallung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Hypertonie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
SOC Herzerkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	2 (3,3)	0,48 [0,04; 5,48]; 0,5572 0,49 [0,05; 5,28]; 0,5579 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4896
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT AV-Block ersten Grades					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Kardiovaskuläre Insuffizienz					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Ventrikuläre Extrasystolen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

PT Vorhoftachykardie					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 201	61	6 (9,8)	60	6 (10,0)	0,98 [0,3; 3,23]; 0,9759 0,98 [0,34; 2,88]; 0,9759 -0,0 [-0,11; 0,11]; 1,0
Studie 301	310	14 (4,5)	310	18 (5,8)	0,77 [0,37; 1,57]; 0,4689 0,78 [0,39; 1,54]; 0,4691 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5854
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Bakterielle Scheidenentzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Bindehautentzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Blasenentzündung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Bronchitis					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Grippe					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
PT Herpes zoster					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Infektion der oberen Atemwege					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Infektion im Magen-Darmbereich					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Magen-Darm-Erkrankung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

PT Mandelentzündung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Nasopharyngitis					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	4 (6,7)	0,47 [0,08; 2,69]; 0,4002 0,49 [0,09; 2,59]; 0,4019 -0,03 [-0,11; 0,05]; 0,4558
Studie 301	310	5 (1,6)	310	8 (2,6)	0,62 [0,2; 1,91]; 0,4046 0,62 [0,21; 1,89]; 0,405 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3915
PT Pulpitis dentalis					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Rachenentzündung					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Schnupfen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Virale Magen-Darm-Erkrankung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Vulvovaginale Pilzinfektion					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	3 (1,0)	310	6 (1,9)	- 0,51 [0,14; 1,9]; 0,3142 -
PT Anomale Träume					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Anomaler REM-Schlaf					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Depression					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

PT Depressive Stimmung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Gefühllosigkeit					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Nervosität					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Panikattacke					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Reizbarkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Schlafstörung (Insomnie)					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Stimmungsänderung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	8 (2,6)	310	2 (0,6)	- 3,38 [0,97; 11,78]; 0,056 -
PT Arthralgie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Gelenkschwellung					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Muskuloskelettale Steifigkeit					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Myalgie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

PT Nackenschmerzen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Rückenschmerzen					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	2 (0,6)	- 1,5 [0,26; 8,68]; 0,6537 -
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Hyperkaliämie					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Hypokalzämie					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Typ-2-Diabetes					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Untersuchungen					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	3 (5,0)	0,64 [0,1; 4,0]; 0,6367 0,66 [0,11; 3,79]; 0,6371 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5928
Studie 301	310	2 (0,6)	310	5 (1,6)	- 0,42 [0,09; 1,87]; 0,2545 -
PT Angiokardiogramm					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Erhöhte ALT					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Erhöhte Harnsäure im Blut					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Erhöhte Kreatinkinase					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

PT Erhöhter Blutdruck					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Erhöhter Blutharnstoff					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Gewicht erhöht					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
PT Vermindertes Kalzium im Blut					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	1 (1,7)	0,98 [0,06; 16,09]; 0,9906 0,98 [0,06; 15,37]; 0,9906 -0,0 [-0,05; 0,05]; 1,0
Studie 301	310	7 (2,3)	310	10 (3,2)	0,69 [0,26; 1,84]; 0,4629 0,7 [0,27; 1,82]; 0,4632 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4544
PT Bänderzerrung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Fraktur der Hand					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Gelenkverrenkung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Gliederfüßlerbiss					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Knöchelfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Postoperative Entzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Rippenfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

PT Sturz					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	4 (1,3)	- 0,13 [0,02; 0,96]; 0,045 -
PT Verfahrensbedingte Übelkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Verletzung der Gelenke					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Verletzung der Gliedmaßen					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Versehentliche Überdosierung					
Studie 301	310	6 (1,9)	310	2 (0,6)	- 2,75 [0,68; 11,08]; 0,1549 -
PT Zahnfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Langzeitdaten für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung dargestellt.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-219), zeigen sich in Studie 303 überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich für den PT Entzündung der Nasennebenhöhlen sowie für den PT Infektion der oberen Atemwege ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber der Optimierten Versorgung (0,0 % vs. 3,5 %; POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279). Insgesamt bestätigt sich das weiter oben bereits beschriebene günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-219: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 303	137	5 (3,6)	57	3 (5,3)	0,68 [0,16; 2,95]; 0,6086 0,69 [0,17; 2,81]; 0,6077 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5636
PT Durst					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Ermüdung					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Gelenkschmerz am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Gesichtsschwellung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Gesichtsödem					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Grippeähnliche Erkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Kater					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe					
Studie 303	137	4 (2,9)	57	1 (1,8)	1,68 [0,18; 15,41]; 0,6444 1,66 [0,19; 14,57]; 0,6454 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6707
PT Katarakt-Operation					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Ostosynthese					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Plastische Chirurgie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Wiederherstellung der Rotatorenmanschette					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

PT Zahnentfernung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Endokrine Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Hyperthyreose					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Struma					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Subakute Schilddrüsenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Studie 303	137	5 (3,6)	57	1 (1,8)	2,12 [0,24; 18,57]; 0,4969 2,08 [0,25; 17,41]; 0,4992 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4049
PT Husten					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
PT Lungenstauung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Schmerzen im Mund-Rachenraum					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Postmenopausale Blutung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	2 (3,5)	0,41 [0,06; 2,97]; 0,3753 0,42 [0,06; 2,88]; 0,3745 -0,02 [-0,07; 0,03]; 0,4582
PT Hautreizung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

PT Hyperhydrose					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Nagelbettentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Papulöser Hautausschlag					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Studie 303	137	7 (5,1)	57	1 (1,8)	3,02 [0,36; 25,09]; 0,3072 2,91 [0,37; 23,14]; 0,312 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2441
PT Bauchschmerzen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Diarrhö					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Erbrechen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Übelkeit					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 303	137	11 (8,0)	57	3 (5,3)	1,57 [0,42; 5,86]; 0,5008 1,53 [0,44; 5,26]; 0,5039 0,03 [-0,04; 0,1]; 0,4331
PT Eingeschränktes Erinnerungsvermögen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Kopfschmerzen					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	1 (1,8)	1,25 [0,13; 12,31]; 0,8462 1,25 [0,13; 11,75]; 0,8463 0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Migräne					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Polyneuropathie					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Schläfrigkeit					
Studie 303	137	4 (2,9)	57	0 (0,0)	- 4,21 [0,48; 36,85]; 0,1935 -

PT Schwindelgefühl					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,3683 [0,02; 7,78]; 0,5210 -
PT Spannungskopfschmerzen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Schwindel					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Gefässerkrankungen					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	1 (1,8)	1,25 [0,13; 12,31]; 0,8462 1,25 [0,13; 11,75]; 0,8463 0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Hitzewallung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hypertonie					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Chronisch Lymphatische Leukämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Meningiom					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	20 (14,6)	57	11 (19,3)	0,71 [0,32; 1,61]; 0,4172 0,76 [0,39; 1,47]; 0,4127 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,415
PT Blasenentzündung					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Bronchitis					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

PT Divertikulitis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Entzündung der Nasennebenhöhlen					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; 0,0279 -
PT Grippe					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Infektion der oberen Atemwege					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; 0,0279 -
PT Infektion im Magen-Darmbereich					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Lungenentzündung					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
PT Magen-Darm-Erkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Mandelentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Nasopharyngitis					
Studie 303	137	12 (8,8)	57	4 (7,0)	1,27 [0,39; 4,12]; 0,6885 1,25 [0,42; 3,71]; 0,6898 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6432
PT Pulpitis dentalis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	2 (3,5)	0,62 [0,1; 3,79]; 0,6007 0,62 [0,11; 3,64]; 0,6 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,7282
PT Anomale Träume					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Depression					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Stress					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Verwirrtheitszustand					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Studie 303	137	8 (5,8)	57	2 (3,5)	1,71 [0,35; 8,29]; 0,5082 1,66 [0,36; 7,6]; 0,5109 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,537
PT Knochenerkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Muskelspasmen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Muskelverspannung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Nackenschmerzen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Rückenschmerzen					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
PT Schmerzen in einer Extremität					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Wirbelsäulenarthrose					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Studie 303	137	5 (3,6)	57	0 (0,0)	- 4,25 [0,61; 29,68]; 0,145 -
PT Eisenmangel					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Flüssigkeitsretention					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hypercholesterinämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

PT Hyponatriämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Verminderter Appetit					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Untersuchungen					
Studie 303	137	5 (3,6)	57	3 (5,3)	0,68 [0,16; 2,95]; 0,6086 0,69 [0,17; 2,81]; 0,6077 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5636
PT Anomale GFR					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Erhöhtes Bilirubin im Blut					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Erhöhtes T3					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Kapselendoskopie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Koloskopie					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Leukozytenzahl erhöht					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Verringerung des TSH					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 303	137	9 (6,6)	57	2 (3,5)	1,93 [0,4; 9,24]; 0,4087 1,87 [0,42; 8,4]; 0,4127 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3586
PT Alkoholvergiftung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Gehirnerschütterung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

PT Handgelenksfraktur					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Kratzer					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Sturz					
Studie 303	137	4 (2,9)	57	1 (1,8)	1,68 [0,18; 15,41]; 0,6444 1,66 [0,19; 14,57]; 0,6454 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6707
PT Unterschenkelbruch					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Verbrennung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Versehentliche Überdosierung					
Studie 303	137	4 (2,9)	57	0 (0,0)	- 4,21 [0,48; 36,85]; 0,1935 -
PT Vorsätzliche Überdosierung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Zahnfraktur					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-220: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	6 (10,0)	- 0,12 [0,02; 0,63]; 0,0116 -
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Studie 201	61	3 (4,9)	60	9 (15,0)	0,29 [0,08; 1,14]; 0,0769 0,33 [0,09; 1,15]; 0,0821 -0,1 [-0,21; 0,01]; 0,0625
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 201	61	8 (13,1)	60	10 (16,7)	0,75 [0,28; 2,07]; 0,5838 0,79 [0,33; 1,86]; 0,5843 -0,04 [-0,17; 0,09]; 0,5474

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-221: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 201	61	8 (13,1)	60	5 (8,3)	1,66 [0,51; 5,4]; 0,3994 1,57 [0,55; 4,54]; 0,4013 0,05 [-0,06; 0,16]; 0,3788
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 201	61	6 (9,8)	60	6 (10,0)	0,98 [0,3; 3,23]; 0,9759 0,98 [0,34; 2,88]; 0,9759 -0,0 [-0,11; 0,11]; 1,0

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Langzeitdaten für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung dargestellt.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle (Tabelle 4-222), zeigen sich in Studie 303 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Damit bestätigt sich das weiter oben bereits beschriebene günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-222: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	20 (14,6)	57	11 (19,3)	0,71 [0,32; 1,61]; 0,4172 0,76 [0,39; 1,47]; 0,4127 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,415

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-223: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 201	61	8 (13,1)	60	10 (16,7)	0,75 [0,28; 2,07]; 0,5838 0,79 [0,33; 1,86]; 0,5843 -0,04 [-0,17; 0,09]; 0,5474

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-224: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Studie 301	310	10 (3,2)	310	2 (0,6)	- 3,89 [1,24; 12,17]; 0,0198 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 301	310	20 (6,5)	310	13 (4,2)	1,58 [0,77; 3,23]; 0,2138 1,54 [0,78; 3,04]; 0,2146 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,27
PT Kopfschmerzen					
Studie 301	310	12 (3,9)	310	8 (2,6)	1,52 [0,61; 3,77]; 0,3664 1,5 [0,62; 3,62]; 0,3668 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4905
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	14 (4,5)	310	18 (5,8)	0,77 [0,37; 1,57]; 0,4689 0,78 [0,39; 1,54]; 0,4691 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5854
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	7 (2,3)	310	10 (3,2)	0,69 [0,26; 1,84]; 0,4629 0,7 [0,27; 1,82]; 0,4632 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4544

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Langzeitdaten für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung dargestellt.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in der unten folgenden Tabelle 4-225, zeigen sich in Studie 303 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Damit bestätigt sich das weiter oben bereits beschriebene günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-225: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 303	137	11 (8,0)	57	3 (5,3)	1,57 [0,42; 5,86]; 0,5008 1,53 [0,44; 5,26]; 0,5039 0,03 [-0,04; 0,1]; 0,4331
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	20 (14,6)	57	11 (19,3)	0,71 [0,32; 1,61]; 0,4172 0,76 [0,39; 1,47]; 0,4127 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,415
PT Nasopharyngitis					
Studie 303	137	12 (8,8)	57	4 (7,0)	1,27 [0,39; 4,12]; 0,6885 1,25 [0,42; 3,71]; 0,6898 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6432

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Bei der Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse (dargestellt nach SOC und PT in Tabelle 4-226 bis Tabelle 4-233) sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen Daridorexant und Zolpidem (Fragestellung A1) und zwischen Daridorexant und einer Optimierten Versorgung (Fragestellung A2) zu beobachten, bei einer insgesamt niedrigen Anzahl an Ereignissen. Im Langzeitprofil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Studie 303; Tabelle 4-228 und Tabelle 4-231) zeigt sich für die SOC Psychiatrische Erkrankungen (PT Depression, PT Stress und PT Suizidgedanken) ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (0 Ereignisse (0,0 %) vs. 2 Ereignisse (3,5 %) (POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279). Insgesamt bestätigt sich das günstige Verträglichkeitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-226: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Regelschmerzen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-227: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Herpes zoster					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Untersuchungen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Erhöhte Kreatinkinase					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Knöchelfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-228: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Grippeähnliche Erkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Divertikulitis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Lungenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; 0,0279 -
PT Depression					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Stress					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Sturz					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Unterschenkelbruch					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-229: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Regelschmerzen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-230: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Untersuchungen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Erhöhte Kreatinkinase					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-231: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; 0,0279 -
PT Depression					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Stress					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Sturz					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Unterschenkelbruch					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-232: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-233: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-234: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Bei der Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (dargestellt nach SOC und PT in Tabelle 4-235 bis Tabelle 4-243) sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen Daridorexant und Zolpidem (Fragestellung A1) und zwischen Daridorexant und einer Optimierten Versorgung (Fragestellung A2) zu beobachten, bei einer insgesamt niedrigen Anzahl an Ereignissen. Auch die Langzeitergebnisse für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Studie 303) zeigen keine Auffälligkeiten. Insgesamt bestätigt sich das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-235: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-236: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Herpes zoster					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Depression					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Panikattacke					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Knöchelfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-237: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Grippeähnliche Erkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Endokrine Erkrankungen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Subakute Schilddrüsenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Chronisch Lymphatische Leukämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Divertikulitis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Lungenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Depression					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Verwirrtheitszustand					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Knochenerkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Handgelenksfraktur					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-238: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-239: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-240: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Depression					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-241: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

SUE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-242: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

SUE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-243: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

SUE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Bei der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten (dargestellt nach SOC und PT in Tabelle 4-244 und Tabelle 4-245) sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen Daridorexant und Zolpidem (Fragestellung A1) und zwischen Daridorexant und einer Optimierten Versorgung (Fragestellung A2) zu beobachten. Die Anzahl an Ereignissen war insgesamt niedrig. Dies bestätigen auch die Langzeitergebnisse von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Tabelle 4-246). Insgesamt bestätigt sich das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-244: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

Therapieabbrüche[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
PT Angst					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-245: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Therapieabbrüche[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
PT Angioödem					
Studie 201	61	1 (1,6)	60	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Tinnitus					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Herzerkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Vorhoftachykardie					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Panikattacke					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Schlafstörung (Insomnie)					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Knöchelfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-246: Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

Therapieabbrüche[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Ermüdung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Endokrine Erkrankungen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Subakute Schilddrüsenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Schwindel					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Chronisch Lymphatische Leukämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Mandelentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Nasopharyngitis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Verwirrtheitszustand					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Flüssigkeitsretention					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Verminderter Appetit					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Bei der Inzidenz der a priori definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (dargestellt nach SOC und PT in Tabelle 4-247 und Tabelle 4-248) sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen Daridorexant und Zolpidem (Fragestellung A1) und zwischen Daridorexant und einer Optimierten Versorgung (Fragestellung A2) zu beobachten, bei einer insgesamt niedrigen Anzahl an Ereignissen. Dies zeigt sich ebenfalls in den Langzeitdaten für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Tabelle 4-249). Insgesamt bestätigt sich das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-247: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

AESI[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Ermüdung					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	2 (3,3)	- 0,13 [0,01; 2,12]; 0,1522 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Ermüdung des Schweregrades Moderat					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Ermüdung des Schweregrades Mild					
Studie 201	61	0 (0,0)	60	1 (1,7)	- 0,13 [0,0; 6,71]; 0,3133 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	2 (3,3)	0,98 [0,13; 7,21]; 0,9866 0,98 [0,14; 6,76]; 0,9866 -0,0 [-0,06; 0,06]; 1,0
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit des Schweregrades Moderat					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	2 (3,3)	0,98 [0,13; 7,21]; 0,9866 0,98 [0,14; 6,76]; 0,9866 -0,0 [-0,06; 0,06]; 1,0

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-248: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

AESI[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Anomaler REM-Schlaf					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Anomaler REM-Schlaf des Schweregrades Mild					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Ermüdung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Ermüdung des Schweregrades Moderat					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Koordinationsstörung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Koordinationsstörung des Schweregrades Moderat					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	1 (1,7)	2,0 [0,18; 22,66]; 0,5757 1,97 [0,18; 21,13]; 0,5764 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,4872
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schläfrigkeit des Schweregrades Moderat					
Studie 201	61	2 (3,3)	60	1 (1,7)	2,0 [0,18; 22,66]; 0,5757 1,97 [0,18; 21,13]; 0,5764 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,4872

Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schwindelgefühl					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schwindelgefühl des Schweregrades Mild					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Schwindelgefühl des Schweregrades Moderat					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 4 Wochen.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-249: A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeitdaten aus Studie 303)

AESI[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Suizidgedanken des Schweregrades Schwer					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
hiervon Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem AESI PT Suizidgedanken des Schweregrades Schwerwiegend					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
a: Die Studiendauer der dargestellten Studien unterscheidet sich wie folgt: Studie 201 - 4 Wochen, Studie 301 - 12 Wochen, Studie 303 (Folgestudie 301) - Woche 16 - Woche 52.
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Studie	Daridorexant 50 mg Ereignisse	Daridorexant 50 mg N	Optimierte Versorgung Ereignisse	Optimierte Versorgung N	95%-KI	RR	Gewicht (common)
Studie 201	5	61	1	60	[0.77; 20.27]	3.95	53.6%
Studie 301	4	310	1	310	[0.58; 19.42]	3.35	46.4%
Common effect model		**371**		**370**	**[1.10; 12.11]**	**3.66**	**100.0%**

Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.89$

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Studie	Daridorexant 50 mg Ereignisse	Daridorexant 50 mg N	Optimierte Versorgung Ereignisse	Optimierte Versorgung N	95%-KI	RR	Gewicht (common)
Studie 201	1	61	0	60	[0.14; 366.38]	7.27	9.2%
Studie 301	8	310	2	310	[0.97; 11.78]	3.38	90.8%
Common effect model		**371**		**370**	**[1.10; 11.92]**	**3.63**	**100.0%**

Heterogenität: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.72$

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Studie	Daridorexant 50 mg Ereignisse	Daridorexant 50 mg N	Optimierte Versorgung Ereignisse	Optimierte Versorgung N	95%-KI	RR	Gewicht (common)
Studie 201	3	61	3	60	[0.19; 5.04]	0.98	32.8%
Studie 301	10	310	2	310	[1.24; 12.17]	3.89	67.2%
Common effect model		**371**		**370**	**[0.97; 6.31]**	**2.48**	**100.0%**

Heterogenität: $I^2 = 45\%$, $\tau^2 = 0.4274$, $p = 0.18$

Abbildung 37: Meta-Analyse (Forest Plot) für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT nach 4 Wochen – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Ergebnisse Meta-Analyse

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Als Ergebnis für die Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung), dargestellt in Tabelle 4-250 und Abbildung 37, zeigt sich, dass UEs in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unter Optimierter Versorgung (0,5 %, 2 Studienteilnehmende) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (2,4 %, 9 Studienteilnehmende), bei statistischer Signifikanz (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11]; p = 0,0337). Dies trifft ebenso auf UE in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu (0,5 %, 2 Studienteilnehmende vs. 2,4 %, 9 Studienteilnehmende; POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92]; p = 0,0338). UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts kommen unter Optimierter Versorgung (1,4 %, 5 Studienteilnehmende) seltener vor als im Daridorexant-Arm (3,5 %, 13 Studienteilnehmende), bei fehlender statistischer Signifikanz.

Tabelle 4-250: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Metaanalyse	371	9 (2,4)	370	8 (2,2)	- 1,12 [0,43; 2,94]; 0,8111 -
SOC Augenerkrankungen					
Metaanalyse	371	2 (0,5)	370	1 (0,3)	- 1,94 [0,2; 18,66]; 0,5667 -
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe					
Metaanalyse	371	3 (0,8)	370	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
SOC Endokrine Erkrankungen					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Metaanalyse	371	3 (0,8)	370	2 (0,5)	- 1,49 [0,26; 8,63]; 0,6568 -
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Metaanalyse	371	9 (2,4)	370	2 (0,5)	- 3,66 [1,1; 12,11]; 0,0337 -

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Metaanalyse	371	2 (0,5)	370	2 (0,5)	- 1 [0,14; 7,13]; 1 -
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Metaanalyse	371	13 (3,5)	370	5 (1,4)	- 2,48 [0,97; 6,31]; 0,0576 -
SOC Erkrankungen des Immunsystems					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,13 [0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Metaanalyse	371	28 (7,5)	370	18 (4,9)	1,6 [0,87; 2,95]; 0,1336 1,55 [0,87; 2,74]; 0,1345 1,03 [0,99; 1,06]; 0,1299
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Metaanalyse	371	4 (1,1)	370	3 (0,8)	- 1,33 [0,3; 5,88]; 0,7068 -
SOC Gefässerkrankungen					
Metaanalyse	371	2 (0,5)	370	3 (0,8)	- 0,67 [0,12; 3,86]; 0,6514 -
SOC Herzerkrankungen					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	4 (1,1)	- 0,29 [0,05; 1,72]; 0,1738 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Metaanalyse	371	20 (5,4)	370	24 (6,5)	0,82 [0,44; 1,51]; 0,5234 0,83 [0,47; 1,47]; 0,5236 0,99 [0,96; 1,02]; 0,5227
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Metaanalyse	371	4 (1,1)	370	6 (1,6)	- 0,67 [0,19; 2,32]; 0,523 -
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Metaanalyse	371	9 (2,4)	370	2 (0,5)	- 3,63 [1,1; 11,92]; 0,0338 -
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	1 (0,3)	- 0,99 [0,06; 15,86]; 0,9953 -

SOC Untersuchungen					
Metaanalyse	371	4 (1,1)	370	8 (2,2)	- 0,5 [0,16; 1,58]; 0,2387 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Metaanalyse	371	8 (2,2)	370	11 (3,0)	0,72 [0,29; 1,81]; 0,4849 0,73 [0,3; 1,78]; 0,4851 0,99 [0,97; 1,01]; 0,4829

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-251: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-252: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Metaanalyse	371	13 (3,5)	370	5 (1,4)	- 2,48 [0,97; 6,31]; 0,0576 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Metaanalyse	371	28 (7,5)	370	18 (4,9)	1,6 [0,87; 2,95]; 0,1336 1,55 [0,87; 2,74]; 0,1345 1,03 [0,99; 1,06]; 0,1299
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Metaanalyse	371	20 (5,4)	370	24 (6,5)	0,82 [0,44; 1,51]; 0,5234 0,83 [0,47; 1,47]; 0,5236 0,99 [0,96; 1,02]; 0,5227
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Metaanalyse	371	8 (2,2)	370	11 (3,0)	0,72 [0,29; 1,81]; 0,4849 0,73 [0,3; 1,78]; 0,4851 0,99 [0,97; 1,01]; 0,4829

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Als Ergebnis für die Meta-Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung) zeigen sich für schwere unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-253 bis Tabelle 4-255), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tabelle 4-256 bis Tabelle 4-258), unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten (Tabelle 4-259) und a priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (Tabelle 4-260) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, bei insgesamt niedrigen Ereigniszahlen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-253: Meta-Analyse Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	2 (0,5)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
SOC Untersuchungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,13 [0; 6,71]; 0,3133 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-254: Meta-Analyse Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-255: Meta-Analyse Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-256: Meta-Analyse Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	Daridorexant 50 mg		Optimierte Versorgung[c]		Behandlungseffekt
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	2 (0,5)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-257: Meta-Analyse Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

UE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-258: Meta-Analyse Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

SUE[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Tabelle 4-259: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Therapieabbrüche[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,27 [0,14; 366,38]; 0,3213 -
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Metaanalyse	371	1 (0,3)	370	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Herzerkrankungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	2 (0,5)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Metaanalyse	371	0 (0,0)	370	1 (0,3)	- 0,14 [0; 6,82]; 0,3173 -

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-260: Meta-Analyse A priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest, AESI) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

AESI[a]	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[c]**		**Behandlungseffekt**
Studie[b] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301
c: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störungkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-261 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Latein-amerikanisch; nicht-Lateinamerikanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte						
Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Tagesaktivität, bewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen						
Studie 201	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Studie 301	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Geschlecht** **(w; m)**	**Alter** **(< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI** **(< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Latein-amerikanisch; nicht-Lateinamerikanisch)**	**Hautfarbe** **(hell; nicht-hell)**
Morbidität – Klinische Endpunkte						
Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep, LPS)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen						
Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ)						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Geschlecht** **(w; m)**	**Alter** **(< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI** **(< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Latein-amerikanisch; nicht-Lateinamerikanisch)**	**Hautfarbe** **(hell; nicht-hell)**
Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten						
Studie 201	○	n.d.	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Studie 303	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (engl. Sleep Diary Questionnaire); sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studien 201 und 301 sowie für die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten aus den Studien 201 und 301 sowie für die Sicherheitsdaten aus den Studien 201, 301 und 303 werden die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen analysiert.

Stellen Sie anschließend die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Anschließend erfolgt eine Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier beigelegt (Anhang 4-G).

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-262 bis Tabelle 4-264) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse der Interaktionstests für die patientenberichteten Endpunkte, die für Subgruppenanalysen aus der Studie 201 durchgeführt wurden. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest (p < 0,05) werden jeweils entsprechend **hervorgehoben**.

Tabelle 4-262: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

	Interaktions-p-Wert				
Endpunkt	**Geschlecht (w; m)**	**Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinamerikanisch; nicht-Lateinamerikanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
BWSQ101	0,8029	0,3626	0,7221	0,8826	0,0906
BWSQ102	0,7073	0,6978	0,7711	0,8004	0,1712
BWSQ103	0,661	0,0864	0,7725	0,1867	0,3438
BWSQ104	0,8083	0,2742	0,6484	0,2097	**0,042**
BWSQ105	0,2198	0,7271	0,5098	0,8222	0,8322
BWSQ106	0,5822	0,4362	0,5668	**0,0187**	0,0561
BWSQ107	0,5552	0,7147	0,61	0,3426	0,7884
BWSQ108	0,9601	1,0	0,4168	1,0	1,0
BWSQ110	0,7229	0,4498	0,4706	0,2441	0,3893
BWSQ111	0,9199	0,8355	0,3683	0,425	0,1609
BWSQ112	0,462	0,6569	0,4011	**0,0001**	0,768
BWSQ113	0,5423	0,6586	0,5884	0,7735	0,0533
BWSQ114	0,5997	0,987	0,2183	0,2851	0,3792
BWSQ115	0,4076	0,2779	0,6905	0,5061	0,4917
BWSQ116	0,462	0,6569	0,2405	0,7725	0,768
BWSQ118	0,462	0,6569	0,4011	0,7725	0,768
BWSQ119	0,7215	0,6422	0,9761	0,0825	0,768
BWSQ120	0,1136	0,7778	0,0898	**0,0105**	0,8638
BWSQTOT	0,8603	0,5444	0,8416	0,3974	0,0642
CSTTOT	0,3513	0,6496	0,3844	0,943	0,4914
ISITOT	0,6301	0,7172	0,9159	0,2151	0,4978
VASDAY	0,2811	0,5894	0,2201	**0,0352**	**0,0016**
VASFUNC	0,2436	0,9371	0,2065	**0,0228**	**0,0058**
ISI0101	0,1517	0,0813	0,479	**0,021**	0,9475
ISI0102	0,8554	0,4113	0,9612	0,4825	0,9689
ISI0103	0,4902	0,6612	0,9107	0,6066	0,4698
ISI0104	0,5102	0,9379	0,6863	0,125	0,2348
ISI0105	0,9688	0,5755	0,973	0,4944	0,9222
ISI0106	0,9161	0,7818	0,8408	0,7802	0,7857
ISI0107	0,7812	0,596	0,2347	0,2387	0,3216
KSS	0,0747	0,8229	0,4318	0,8028	0,0814

PSLAT	0,6452	0,4134	0,4993	0,1605	0,3701
VASQUAL	0,0966	0,8811	0,3337	0,0765	**0,0101**
VASDEPTH	0,1546	0,7591	0,3622	**0,0224**	**0,0064**
VASSLEEP	0,5198	0,8474	0,3165	0,1943	**0,0134**
SDST	0,5465	0,1647	0,6994	**0,041**	0,7969
SE	0,8894	**0,0239**	0,7731	0,4064	**0,0249**
TST	0,9082	**0,0216**	0,7571	0,4108	**0,0257**
WASO	0,5212	**0,0379**	0,6001	0,9913	0,0742
WASOH1	**0,0173**	0,052	0,2898	0,7326	0,2043
WASOH2	0,6568	0,3519	0,4991	0,7813	0,4842
WASOH3	0,8091	0,146	0,2952	0,1914	0,3496
WASOH4	0,6797	0,7339	0,8291	0,4727	0,0933
WASOH5	0,7665	0,0768	0,3955	0,1315	**0,048**
WASOH6	0,7056	**0,0289**	0,4107	0,7112	**0,0096**
WASOH7	0,6007	**0,0058**	0,331	0,6512	**0,0363**
WASOH8	0,3053	0,2409	0,8403	0,6461	0,8946
WASOQ1	0,3885	0,5997	0,377	0,7683	0,9933
WASOQ2	0,5806	0,3479	0,5346	0,2709	0,1481
WASOQ3	0,6816	**0,0251**	0,8136	0,5323	**0,0086**
WASOQ4	0,4234	**0,0361**	0,6004	0,813	0,2516
sLSO	0,0569	0,6649	0,6378	0,2063	**0,0166**
sTST	0,2539	0,6445	0,6063	0,0971	0,3991
sWASO	0,8349	**0,0072**	**0,0428**	0,2072	0,1494

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (engl. Sleep Diary Questionnaire); sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

Tabelle 4-263: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

Responder sTST	**Interaktions-p-Wert**				
Zeitpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinamerikanisch; nicht-Lateinamerikanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
Woche 1	**0,0447**	0,4294	0,2946	0,4954	0,9228
Woche 2	0,1015	0,1044	0,4254	0,1845	0,3469
Woche 3	0,205	0,0959	0,8883	0,2451	0,3557
Woche 4	0,0569	0,3026	0,7255	0,2851	0,498
ISI = Insomnia Severity Index; m = männlich; w = weiblich					

Tabelle 4-264: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

	Interaktions-p-Wert				
Endpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinamerikanisch; nicht-Lateinamerikanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
Unerwünschte Ereignisse	0,1407	0,3317	0,081	0,4131	0,1335
Milde unerwünschte Ereignisse	0,5443	0,5724	**0,0454**	0,3924	0,1188
Moderate unerwünschte Ereignisse	0,3027	0,2884	0,9417		0,3585
Schwere unerwünschte Ereignisse			0,358		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse		0,3148			0,3688
PT Schläfrigkeit	0,9894		0,346		0,4127
PT Ermüdung					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,5417	0,5717	0,7454		0,7069
ISI: Insomnia Severity Index; PT: bevorzugter Begriff (engl. preferred Term); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class)					

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-265 bis Tabelle 4-269) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse der Interaktionstests für die patientenberichteten Endpunkte, die für Subgruppenanalysen der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 sowie für die Sicherheit aus den Studien 201, 301 und 303 durchgeführt wurden. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) werden jeweils entsprechend **hervorgehoben**.

Tabelle 4-265: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Metaanalyse[a]	**Interaktions-p-Wert**					
Endpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinameri-kanisch; nicht-lateinameri-kanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
CSTTOT	0,4188	0,6257	0,396	0,0608	0,7064	0,4294
ISITOT	0,4272	0,2329	0,3053	0,3587	0,2309	0,1098
VASDAY	0,7541	0,1353	0,5827	0,7177	**0,021**	0,7658
VASFUNC	0,7729	0,3966	0,0555	0,9932	**0,0008**	0,6674
ISI0101	0,1754	0,1016	0,747	0,7243	0,6315	0,1563
ISI0102	0,3681	**0,0436**	0,309	**0,0249**	0,0942	0,6718
ISI0103	0,5059	0,7858	0,1791	0,8478	0,1141	0,0716
ISI0104	0,2467	0,1469	0,7549	0,209	0,3585	0,5481
ISI0105	0,6882	0,6561	0,4731	0,8818	0,5487	0,3632
ISI0106	0,486	0,9602	0,1957	0,3925	0,9636	**0,0042**
ISI0107	0,2513	0,3937	0,4426	0,5018	0,3438	0,4067
PSLAT	0,3508	0,4143	0,6086	0,9457	0,6592	0,7787
VASQUAL	0,8387	0,343	0,2796	0,6868	**0,0135**	0,83
VASDEPTH	0,65	0,167	0,1758	0,6033	**0,0132**	0,686
VASSLEEP	0,3957	0,065	0,4846	0,9528	0,106	0,6557
SE	0,3626	0,9159	0,8972	0,4915	0,5059	0,8721
sLSO	0,5995	0,6848	0,6094	0,9456	0,3392	0,4073
sTST	0,9777	0,2184	0,7252	0,512	**0,0013**	0,4195
sWASO	0,383	**0,0017**	0,4087	**0,0015**	0,8793	0,5081
TST	0,4095	0,9025	0,8443	0,4757	0,4977	0,872
WASO	**0,0265**	0,5063	0,9945	0,5358	0,508	0,9882
WASOH1	0,4658	0,3751	0,9926	0,1593	0,7917	0,1166
WASOH2	0,1698	0,7299	0,2848	0,4023	0,1667	0,4615
WASOH3	0,8997	0,9035	0,498	0,2515	0,9937	0,5478
WASOH4	0,7386	0,3872	0,8643	0,0887	0,1974	0,5328
WASOH5	0,9604	0,5333	0,3003	0,4255	**0,0402**	0,4513
WASOH6	0,2584	0,4542	0,5145	0,9169	0,7796	0,5541
WASOH7	0,0762	0,4633	**0,0186**	0,5744	0,3651	0,271
WASOH8	**0,0375**	0,2732	0,9796	0,6012	0,2666	0,192
WASOQ1	0,3307	0,9669	0,2948	0,2194	0,2859	0,9509

Metaanalyse[a]	**Interaktions-p-Wert**					
Endpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinameri-kanisch; nicht-lateinameri-kanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
WASOQ2	0,9402	0,5579	0,7848	0,5717	0,8125	0,3261
WASOQ3	0,4383	0,4098	0,7998	0,5021	0,2338	0,3873
WASOQ4	**0,0141**	0,2935	0,2419	0,5004	0,4238	0,8492
IDQALERT	0,5393	0,5663	0,3103	0,4037	**0,0051**	0,7948
IDQMOOD	0,3224	0,8554	0,4122	0,8036	**0,0289**	0,9675
IDQSLEEP	0,4803	0,7948	0,554	0,3588	**0,0025**	0,5334
IDQTOT	0,4307	0,7005	0,3867	0,4813	**0,0061**	0,7543
IDSI101	0,9532	0,3493	0,6499	0,6978	**0,018**	0,7277
IDSI102	0,6499	0,3567	0,3917	0,624	**0,0218**	0,8309
IDSI103	0,6416	0,9703	0,3326	0,3552	**0,0178**	0,7984
IDSI104	0,2495	0,9824	0,9935	0,8099	**0,0214**	0,5093
IDSI105	0,5701	0,6468	0,3154	0,6369	**0,0477**	0,5115
IDSI106	0,6034	0,9795	0,3201	0,7933	0,0656	0,5578
IDSI107	0,2146	0,8409	0,5126	0,4848	**0,021**	0,5754
IDSI108	0,9603	0,4532	0,223	0,7116	**0,006**	0,4236
IDSI109	0,7223	0,6293	0,2767	0,311	**0,0129**	0,7538
IDSI110	0,3416	0,6037	0,2968	0,6093	**0,0023**	0,5852
IDSI111	0,3086	0,9077	0,6497	0,4439	**0,0011**	0,6283
IDSI112	0,5755	0,971	0,8079	0,2573	**0,0099**	0,6172
IDSI113	0,3281	1,0	0,526	0,2506	**0,0086**	0,5939
IDSI114	0,3284	0,7645	0,439	0,2126	**0,008**	0,8136
SDS0101	0,7174	0,6153	0,4027	0,797	0,1208	0,886
SDS0102	0,7028	0,9015	0,3093	0,8622	0,3319	0,3692
SDSTOT	0,9828	0,794	0,4937	0,7579	0,2385	0,7126

a: Der Interaktionstest für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) wurde nur mit Daten der Studie 301 durchgeführt.

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (engl. Sleep Diary Questionnaire); sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

Tabelle 4-266: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Metaanalyse[a]	**Interaktions-p-Wert**					
Zeitpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinameri-kanisch; nicht-lateinameri-kanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
Woche 1	0,7812	**0,0086**	0,444	0,1834	0,1275	0,3563
Woche 2	0,3494	0,1619	0,6735	0,2968	**0,0197**	0,7435
Woche 3	0,7165	0,1249	0,7127	0,2377	**0,0044**	0,6154
Woche 4	0,3653	0,0612	0,5275	0,423	0,1514	0,7185

a: Der Interaktionstest für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) wurde nur mit Daten der Studie 301 durchgeführt.
ISI: Insomnia Severity Index

Tabelle 4-267: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tagesaktivität, bewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen (Responder) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

	Interaktions-p-Wert					
Endpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinameri-kanisch; nicht-Lateinameri-kanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
IDQTOT ≥ 17	0,2114	0,8292	0,281	0,4535	**0,0085**	0,9594
IDQALERT ≥ 9	0,3962	0,9218	0,2706	0,307	**0,0125**	0,483
IDQMOOD ≥ 4	0,9199	0,6457	0,1041	0,2864	**0,0134**	0,5905
IDQSLEEP ≥ 4	0,6158	0,9682	0,2903	0,2714	**0,0018**	0,9353

ISI: Insomnia Severity Index; IDQ: Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Symptomskalen

Tabelle 4-268: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Studie 301)

Metaanalyse[a]	**Interaktions-p-Wert**					
Endpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinameri-kanisch; nicht-lateinameri-kanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
Unerwünschte Ereignisse	0,6763	0,5632	0,8582	0,3533	0,4676	0,6063
Milde unerwünschte Ereignisse	0,428	0,4166	0,9296	0,633	0,4536	0,3348
Moderate unerwünschte Ereignisse	0,6279	0,6477	0,48	0,551	0,6688	0,5319
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,6635	0,8472	0,3799	0,7041		
Therapie-abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,8066	0,66	0,442	0,2018		
Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse		0,6981		0,498		

a: Der Interaktionstest für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) wurde nur mit Daten der Studie 301 durchgeführt.
ISI: Insomnia Severity Index

Tabelle 4-269: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung (Langzeit-Daten)

Metaanalyse[a]	**Interaktions-p-Wert**					
Endpunkt	**Geschlecht (weiblich; männlich)**	**Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)**	**Herkunfts-region (Europa; nicht-Europa)**	**ISI (< 22; ≥ 22)**	**Ethnie (Lateinameri-kanisch; nicht-lateinameri-kanisch)**	**Hautfarbe (hell; nicht-hell)**
Unerwünschte Ereignisse	0,93	0,5785	0,9033	0,6638	0,86	0,5938
Milde unerwünschte Ereignisse	0,2467	0,9971	0,811	0,8675	0,9947	0,2398
Moderate unerwünschte Ereignisse	0,5052	0,8885	0,5182	0,5457	0,7484	0,841
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,8508	0,0851	0,7133	0,9755		0,5543
Therapie-abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,8709	0,837	0,946	0,4248	0,4168	0,9316
Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse	0,8563	0,9015	0,3861	0,8983		0,3272

a: Der Interaktionstest für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) wurde nur mit Daten der Studie 301/303 durchgeführt.
ISI: Insomnia Severity Index

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-270 bis Tabelle 4-325) enthalten die Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen aus den Studien 201 und 301, für die ein positiver Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt. Anhand der Lage des Effektschätzers und des KI wird geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist die Problemlage des multiplen Testens zu berücksichtigen. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann.

Die Wirksamkeit von Daridorexant war über die Alters-, Geschlechts-, Ethnien- und regionale Subgruppen hinweg ähnlich (European Medicines Agency (EMA), 2022). Signifikante Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen sind auf falsch positive Ergebnisse im Rahmen der multiplen Testung der Interaktionsterme zurückzuführen und zeigen keinen von den bisherigen Ergebnissen abweichenden Behandlungseffekt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen haben somit keinen Einfluss auf das Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Daridorexant gegenüber den beiden Vergleichstherapien Zolpidem (Fragestellung A1) und Optimierte Versorgung (Fragestellung A2).

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)

Tabelle 4-270: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ISI-Frage 1 (ISI0101; Schwierigkeit, einzuschlafen) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

ISI0101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,021											
Lateinamerikanisch	5	3,0 (0,71)	5	1,4 (1,14)	-1,6 (1,82)	4	2,0 (0,82)	4	2,0 (1,41)	0,0 (0,82)	-1,6 [-3,94; 0,74] 0,1496
nicht-Lateinamerikanisch	50	2,84 (0,74)	50	1,7 (1,04)	-1,14 (1,07)	52	2,98 (0,64)	52	1,69 (0,83)	-1,29 (1,0)	0,15 [-0,26; 0,55] 0,4697

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen. Der Beobachtungszeitpunkt entspricht Tag 30.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-271: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ISI-Frage 2 (ISI0102; Schwierigkeit, durchzuschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,0436											
> 65 Jahre	119	2,91 (0,64)	119	2,2 (0,91)	-0,71 (0,91)	119	2,85 (0,72)	119	2,61 (0,88)	-0,24 (0,86)	-0,47 [-0,71; -0,24] 0,0001
≤ 65 Jahre	180	2,94 (0,74)	180	2,27 (1,0)	-0,67 (0,93)	178	3,01 (0,69)	178	2,49 (0,93)	-0,52 (0,88)	-0,16 [-0,35; 0,04] 0,1202
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0249											
> 22	150	3,1 (0,71)	150	2,41 (0,98)	-0,69 (1,07)	150	3,18 (0,69)	150	2,58 (0,98)	-0,6 (0,96)	-0,08 [-0,29; 0,12] 0,4419
≤ 22	204	2,85 (0,67)	204	2,02 (0,94)	-0,83 (0,92)	202	2,82 (0,67)	202	2,38 (0,86)	-0,45 (0,91)	-0,39 [-0,58; -0,21] <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
Die Berechnung der Einzelstudien basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-272: Ergebnis der Subgruppenanalyse für ISI-Frage 6 (ISI0106; Wahrnehmung des Schlafproblems durch Mitmenschen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

ISI0106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0042											
hell	316	2,23 (0,96)	316	1,6 (1,07)	-0,63 (1,12)	314	2,26 (0,98)	314	1,75 (1,03)	-0,51 (1,03)	-0,12 [-0,28; 0,05] 0,1708
nicht-hell	38	2,21 (1,32)	38	1,47 (1,35)	-0,74 (1,06)	38	1,87 (1,3)	38	1,76 (1,17)	-0,11 (1,09)	-0,78 [-1,21; -0,36] 0,0003

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301. Der Beobachtungszeitpunkt für Studie 201 entspricht Tag 30 und für Studie 301 Tag 29.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
Die Berechnung der Einzelstudien basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)

Tabelle 4-273: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Krankheitssymptomatik (Invaliditätsskala nach Sheehan – SDSTOT; SDS-Gesamtwert) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

SDSTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,041											
Lateinamerikanisch	5	21,5 (6,45)	5	10,3 (8,88)	-11,2 (8,92)	4	9,25 (7,27)	4	9,94 (8,94)	0,69 (3,44)	-9,37 [-22,21; 3,46] 0,1413
nicht-Lateinamerikanisch	52	16,16 (6,63)	52	11,26 (7,25)	-4,89 (5,02)	52	17,14 (5,06)	52	11,85 (6,11)	-5,3 (4,91)	-0,33 [-1,92; 1,27] 0,6840

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Krankheitssymptomatik, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)

Tabelle 4-274: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASDAY (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0352											
Lateinamerikanisch	5	24,27 (18,83)	5	51,06 (25,42)	26,79 (18,19)	4	41,65 (17,68)	4	46,04 (12,48)	4,39 (14,92)	17,0 [-12,97; 47,01] 0,2466
nicht-Lateinamerikanisch	52	33,74 (19,82)	52	44,77 (22,33)	11,03 (13,17)	55	31,56 (17,82)	55	46,18 (19,52)	14,62 (17,76)	-3,57 [-9,22; 2,08] 0,2138
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0016											
hell	53	32,42 (19,09)	53	45,13 (21,91)	12,72 (14,65)	54	31,01 (15,64)	54	43,55 (16,46)	12,54 (14,41)	0,73 [-4,15; 5,62] 0,7665
nicht-hell	5	38,33 (28,19)	5	47,21 (30,44)	8,88 (8,73)	5	45,41 (32,94)	5	73,67 (24,1)	28,26 (37,03)	-34,4 [-66,77; -1,95] 0,0389

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-275: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASDEPTH (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0224											
Lateinamerikanisch	5	19,0 (15,94)	5	50,49 (28,19)	31,49 (25,33)	4	32,74 (20,77)	4	40,48 (7,69)	7,74 (21,17)	12,8 [-25,55; 51,13] 0,4900
nicht-Lateinamerikanisch	52	31,66 (17,23)	52	46,02 (21,33)	14,36 (14,68)	55	31,43 (15,82)	55	49,66 (18,8)	18,23 (16,83)	-4,56 [-10,41; 1,29] 0,1253
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0064											
hell	53	30,71 (17,35)	53	47,02 (21,57)	16,32 (16,91)	54	30,25 (15,25)	54	46,94 (17,42)	16,69 (15,98)	-0,2 [-5,82; 5,42] 0,9443
nicht-hell	5	28,72 (19,47)	5	39,76 (25,63)	11,04 (8,29)	5	44,8 (18,73)	5	70,72 (14,71)	25,92 (26,8)	-38,8 [-69,5; -8,13] 0,0161

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-276: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASFUNC (Wert)	Daridorexant 50 mg					Zolpidem 10 mg					Behandlungseffekt[b]
Studie[a]	Baseline		EOT		Veränderung MW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SD)	MWD [95 % KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0228											
Lateinamerikanisch	5	23,99 (21,42)	5	51,89 (26,11)	27,9 (18,76)	4	47,13 (16,45)	4	49,03 (9,64)	1,9 (12,23)	22,4 [-10,25; 55,02] 0,1654
nicht-Lateinamerikanisch	52	34,61 (20,09)	52	46,53 (23,29)	11,92 (13,42)	55	33,12 (16,96)	55	48,04 (18,96)	14,92 (16,98)	-3,14 [-8,86; 2,58] 0,2788
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0058											
hell	53	33,15 (19,59)	53	46,79 (22,89)	13,64 (14,99)	54	32,75 (15,06)	54	45,73 (16,07)	12,98 (14,2)	1,07 [-4,0; 6,15] 0,6763
nicht-hell	5	39,59 (28,37)	5	49,17 (30,79)	9,58 (7,38)	5	48,15 (30,68)	5	73,0 (24,52)	24,85 (34,72)	-31,4 [-64,46; 1,63] 0,0611

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-277: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASQUAL (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0101											
hell	53	30,34 (17,4)	53	46,82 (21,81)	16,48 (16,7)	54	29,79 (14,58)	54	45,82 (16,99)	16,03 (13,6)	0,67 [-4,66; 6,01] 0,8032
nicht-hell	5	36,23 (25,4)	5	46,13 (27,91)	9,9 (7,27)	5	47,57 (21,54)	5	71,32 (16,38)	23,74 (31,45)	-32,3 [-62,3; -2,3] 0,0363

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-278: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASDAY (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,021											
Lateinamerikanisch	49	39,66 (26,05)	49	51,82 (26,2)	12,16 (16,24)	60	38,24 (23,59)	60	41,74 (20,72)	3,5 (12,89)	9,29 [3,66; 14,93] 0,0014
nicht-Lateinamerikanisch	317	39,23 (19,03)	317	47,26 (20,96)	8,03 (14,28)	303	37,38 (18,85)	303	43,78 (19,2)	6,4 (12,54)	1,93 [-0,23; 4,09] 0,0799

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-279: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASDEPTH (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0132											
Lateinamerikanisch	49	25,94 (17,46)	49	46,52 (26,19)	20,58 (25,81)	60	29,12 (15,38)	60	35,59 (18,37)	6,47 (13,48)	13,5 [5,72; 21,19] 0,0008
nicht-Lateinamerikanisch	316	37,18 (17,15)	316	47,35 (20,06)	10,17 (15,04)	305	35,65 (17,82)	305	43,21 (18,36)	7,57 (14,05)	2,88 [0,61; 5,15] 0,0130

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-280: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASFUNC (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0008											
Lateinamerikanisch	49	29,12 (19,55)	49	49,82 (25,17)	20,7 (24,61)	60	33,83 (20,3)	60	38,26 (19,54)	4,43 (12,03)	15,0 [8,04; 21,95] <0,0001
nicht-Lateinamerikanisch	317	40,83 (19,19)	317	49,09 (20,72)	8,27 (13,86)	303	39,12 (19,05)	303	45,28 (19,1)	6,16 (12,41)	2,35 [0,21; 4,49] 0,0313

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-281: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

VASQUAL (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0135											
Lateinamerikanisch	49	25,48 (15,85)	49	46,93 (25,14)	21,46 (25,17)	60	29,3 (16,18)	60	36,09 (18,91)	6,79 (14,06)	13,6 [6,11; 21,16] 0,0005
nicht-Lateinamerikanisch	316	36,92 (16,98)	316	47,46 (19,88)	10,54 (15,13)	305	35,34 (17,41)	305	42,96 (18,32)	7,62 (13,71)	3,25 [0,98; 5,53] 0,0051

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)

Tabelle 4-282: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

sWASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0072											
Europa	45	72,84 (40,53)	45	46,77 (29,4)	-26,07 (29,42)	44	76,64 (37,26)	44	50,16 (33,89)	-26,48 (27,57)	0,42 [-7,95; 8,79] 0,9203
nicht-Europa	11	113,63 (67,41)	11	61,3 (44,23)	-52,34 (52,64)	9	83,69 (66,0)	9	73,5 (67,47)	-10,19 (29,29)	-30,9 [-61,8; 0,1] 0,0507
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0428											
> 22	25	83,09 (43,23)	25	58,94 (38,84)	-24,14 (23,29)	24	69,09 (35,23)	24	47,81 (35,5)	-21,29 (28,35)	2,79 [-8,25; 13,83] 0,6144
≤ 22	31	78,95 (54,15)	31	41,8 (24,66)	-37,14 (43,83)	32	84,25 (46,48)	32	58,44 (44,84)	-25,81 (28,54)	-12,5 [-25,0; -0,03] 0,0494

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-283: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sWASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,0017											
> 65 Jahre	120	90,14 (61,47)	120	63,27 (60,9)	-26,88 (51,03)	121	85,14 (59,81)	121	76,07 (57,69)	-9,07 (45,73)	-16,0 [-26,18; -5,9] 0,0019
≤ 65 Jahre	189	73,14 (46,56)	189	61,17 (58,37)	-11,97 (46,81)	186	79,0 (46,71)	186	61,94 (45,95)	-17,05 (37,44)	3,36 [-3,46; 10,17] 0,3346
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0015											
> 22	154	77,62 (47,11)	154	65,71 (58,41)	-11,91 (38,58)	155	84,61 (50,28)	155	68,1 (50,28)	-16,51 (37,09)	3,41 [-4,09; 10,9] 0,3731
≤ 22	210	81,55 (56,55)	210	56,19 (54,69)	-25,35 (52,56)	206	78,83 (50,51)	206	65,12 (48,1)	-13,71 (41,46)	-8,19 [-14,79; -1,58] 0,0152

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)

Tabelle 4-284: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

sTST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0013											
Lateinamerikanisch	49	297,42 (58,29)	49	364,0 (84,7)	66,59 (61,72)	60	314,69 (42,61)	60	332,7 (47,34)	18,0 (39,06)	47,6 [26,43; 68,75] <0,0001
nicht-Lateinamerikanisch	316	316,07 (55,7)	316	355,43 (67,77)	39,36 (48,39)	305	317,69 (55,49)	305	340,25 (65,15)	22,55 (44,18)	16,2 [9,21; 23,15] <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-285: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

Responder sTST	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[a] Zeitpunkt Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Woche 1					
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0447					
Weiblich	36	15 (41,7)	38	13 (34,2)	1,37 [0,54; 3,53]; 0,5091 1,22 [0,68, 2,19]; 0,5098 0,07 [-0,15; 0,29]; 0,5452
Männlich	20	13 (65,0)	20	3 (15,0)	10,52 [2,27; 48,76]; 0,0026 4,33 [1,45, 12,91]; 0,0085 0,5 [0,24; 0,76]; 0,0002

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-286: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundene Gesamtschlafdauer (Responder sTST) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Responder sTST	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[b]**		**Behandlungseffekt**
Studie[a] Zeitpunkt Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Woche 1					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,0086					
≤ 65 Jahre	189	43 (22,8)	186	24 (12,9)	1,99 [1,15; 3,44]; 0,0138 1,76 [1,12, 2,78]; 0,0149 0,1 [0,02; 0,18]; 0,0106
> 65 Jahre	120	34 (28,3)	121	5 (4,1)	9,17 [3,44; 24,42]; <0,0001 6,86 [2,78, 16,94]; <0,0001 0,24 [0,15; 0,33]; <0,0001
Woche 2					
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0197					
nicht-Lateinamerikanisch	315	105 (33,3)	305	60 (19,7)	2,06 [1,42; 2,97]; 0,0001 1,69 [1,29; 2,22]; 0,0002 1,15 [1,07; 1,23]; 0,0001
Lateinamerikanisch	49	24 (49,0)	60	7 (11,7)	8,31 [3,01; 22,96]; <0,0001 4,39 [2,07; 9,34]; 0,0001 1,47 [1,25; 1,72]; <0,0001
Woche 3					
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0044					
Lateinamerikanisch	48	25 (52,1)	58	5 (8,6)	14,26 [4,38; 46,42]; <0,0001 6,22 [2,59; 14,98]; <0,0001 1,55 [1,33; 1,81]; <0,0001
nicht-Lateinamerikanisch	313	120 (38,3)	296	68 (23,0)	2,13 [1,48; 3,06]; <0,0001 1,65 [1,29; 2,11]; 0,0001 1,16 [1,08; 1,25]; <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

Tabelle 4-287: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

sLSO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0166											
hell	53	58,28 (31,56)	53	36,72 (24,17)	-21,55 (23,83)	54	50,79 (22,23)	54	34,48 (18,17)	-16,31 (14,92)	-1,76 [-7,0; 3,47] 0,5055
nicht-hell	5	56,99 (24,11)	5	42,97 (22,4)	-14,02 (19,75)	5	56,15 (43,54)	5	25,86 (14,82)	-30,29 (36,61)	16,2 [0,01; 32,47] 0,0499

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tagesaktivität, bewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen

Tabelle 4-288: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQTOT – Gesamtwert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQTOT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0061											
Lateinamerikanisch	44	82,18 (27,95)	44	64,47 (30,07)	-17,71 (21,71)	51	75,85 (26,15)	51	74,71 (27,16)	-1,14 (14,0)	-15,5 [-23,68; -7,34] 0,0003
nicht-Lateinamerikanisch	265	73,24 (24,42)	265	63,53 (25,57)	-9,7 (15,47)	255	73,18 (24,34)	255	67,4 (24,91)	-5,78 (14,57)	-3,91 [-6,7; -1,12] 0,0060

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-289: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQALERT – Aufmerksamkeit/Kognition) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQALERT (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0051											
Lateinamerikanisch	44	35,6 (11,54)	44	28,25 (12,31)	-7,34 (9,09)	51	33,46 (10,63)	51	32,79 (10,83)	-0,67 (5,5)	-6,23 [-9,57; -2,88] 0,0004
nicht-Lateinamerikanisch	265	31,72 (10,29)	265	27,57 (10,84)	-4,15 (6,75)	255	32,0 (10,15)	255	29,16 (10,34)	-2,84 (6,23)	-1,36 [-2,55; -0,18] 0,0238

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-290: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQMOOD – Stimmung) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQMOOD (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0289											
Lateinamerikanisch	44	23,16 (8,49)	44	17,75 (9,45)	-5,41 (7,18)	51	20,26 (8,64)	51	20,07 (9,47)	-0,19 (5,13)	-4,85 [-7,62; -2,09] 0,0007
nicht-Lateinamerikanisch	265	19,19 (8,42)	265	16,4 (8,68)	-2,79 (5,01)	255	18,86 (8,81)	255	17,83 (8,82)	-1,03 (4,82)	-1,71 [-2,61; -0,81] 0,0002

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-291: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDQSLEEP – Schläfrigkeit) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDQSLEEP (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0025											
Lateinamerikanisch	44	23,42 (8,81)	44	18,46 (9,07)	-4,96 (6,1)	51	22,13 (7,58)	51	21,85 (7,63)	-0,28 (4,16)	-4,42 [-6,7; -2,15] 0,0002
nicht-Lateinamerikanisch	265	22,32 (6,9)	265	19,56 (7,36)	-2,76 (4,75)	255	22,32 (6,83)	255	20,41 (6,94)	-1,91 (4,51)	-0,84 [-1,67; -0,01] 0,0464

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-292: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (Responder IDSIQ) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

Responder IDSIQ	**Daridorexant 50 mg**		**Optimierte Versorgung[b]**		**Behandlungseffekt**
Studie[a]	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert** **RD [95 % KI]; p-Wert**
IDQALERT ≥ 9					
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0125					
Nicht-lateinamerikanisch	258	74 (28,7)	250	49 (19,6)	1,65 [1,09; 2,49]; 0,0174 1,46 [1,07, 2,01]; 0,0183 0,09 [0,02; 0,16]; 0,0169
Lateinamerikanisch	44	21 (47,7)	51	5 (9,8)	8,4 [2,81; 25,14]; 0,0001 4,87 [2,0, 11,83]; 0,0005 0,38 [0,21; 0,55]; < 0,0001
IDQMOOD ≥ 4					
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0134					
Nicht-lateinamerikanisch	258	99 (38,4)	250	64 (25,6)	1,81 [1,24; 2,64]; 0,0022 1,5 [1,15, 1,95]; 0,0025 0,13 [0,05; 0,21]; 0,0016
Lateinamerikanisch	44	26 (59,1)	51	8 (15,7)	7,76 [2,96; 20,37]; < 0,0001 3,77 [1,9, 7,45]; 0,0001 0,43 [0,25; 0,61]; < 0,0001

IDQSLEEP ≥ 4					
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0018					
Nicht-lateinamerikanisch	258	100 (38,8)	250	85 (34,0)	1,23 [0,86; 1,76]; 0,2653 1,14 [0,9, 1,44]; 0,2662 0,05 [-0,03; 0,13]; 0,2434
Lateinamerikanisch	44	25 (56,8)	51	8 (15,7)	7,07 [2,7; 18,51]; 0,0001 3,62 [1,82, 7,2]; 0,0002 0,41 [0,23; 0,59]; < 0,0001
IDQTOT ≥ 17					
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0085					
Nicht-lateinamerikanisch	258	85 (32,9)	250	61 (24,4)	1,52 [1,03; 2,24]; 0,0339 1,35 [1,02, 1,78]; 0,035 0,09 [0,01; 0,17]; 0,024
Lateinamerikanisch	44	22 (50,0)	51	6 (11,8)	7,5 [2,66; 21,15]; 0,0001 4,25 [1,9, 9,53]; 0,0004 0,38 [0,21; 0,55]; < 0,0001

a: Dargestellt ist die Veränderung der einzelnen IDSIQ-Endpunkte von Woche 4 zur Baseline, gemessen an den klinisch relevanten Schwellwerten der jeweiligen Endpunkte.

b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-293: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI101 - Klarer Kopf - ausgeschlafen) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI101 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,018											
Lateinamerikanisch	44	4,06 (1,97)	44	5,29 (2,09)	1,23 (1,57)	51	4,4 (1,94)	51	4,56 (1,99)	0,16 (1,01)	0,99 [0,42; 1,57] 0,0009
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,86 (1,88)	265	5,62 (1,99)	0,75 (1,29)	255	4,82 (1,9)	255	5,3 (1,9)	0,48 (1,15)	0,28 [0,06; 0,5] 0,0114

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-294: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI102 - Konzentriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI102 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0218											
Lateinamerikanisch	44	4,02 (1,8)	44	5,26 (2,02)	1,24 (1,57)	51	4,39 (1,89)	51	4,59 (1,95)	0,2 (1,02)	0,96 [0,39; 1,52] 0,0012
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,88 (1,86)	265	5,63 (1,94)	0,75 (1,28)	255	4,83 (1,88)	255	5,32 (1,84)	0,5 (1,14)	0,27 [0,06; 0,48] 0,0132

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-295: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI103 - Vergesslich) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI103 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0178											
Lateinamerikanisch	44	5,89 (2,02)	44	4,66 (2,35)	-1,23 (1,75)	51	5,02 (2,0)	51	5,0 (2,24)	-0,02 (1,57)	-1,06 [-1,77; -0,35] 0,0040
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,54 (2,16)	265	4,0 (2,19)	-0,54 (1,21)	255	4,57 (2,23)	255	4,22 (2,18)	-0,36 (1,25)	-0,19 [-0,41; 0,03] 0,0949

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-296: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI104 - Besorgt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0214											
Lateinamerikanisch	44	5,61 (2,24)	44	4,39 (2,47)	-1,21 (1,77)	51	4,91 (2,22)	51	4,93 (2,43)	0,03 (1,28)	-1,16 [-1,84; -0,49] 0,0009
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,37 (2,33)	265	3,89 (2,34)	-0,48 (1,29)	255	4,39 (2,42)	255	4,26 (2,34)	-0,13 (1,32)	-0,36 [-0,59; -0,12] 0,0028

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-297: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI105 - Frustriert) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI105 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0477											
Lateinamerikanisch	44	5,99 (2,19)	44	4,46 (2,41)	-1,53 (1,87)	51	5,1 (2,18)	51	5,06 (2,39)	-0,04 (1,37)	-1,35 [-2,07; -0,62] 0,0004
nicht-Lateinamerikanisch	265	5,22 (2,23)	265	4,26 (2,34)	-0,96 (1,56)	255	5,19 (2,28)	255	4,82 (2,36)	-0,37 (1,45)	-0,59 [-0,85; -0,33] <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-298: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI107 - Gestresst) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI107 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,021											
Lateinamerikanisch	44	5,74 (2,18)	44	4,35 (2,45)	-1,38 (1,85)	51	5,2 (2,26)	51	5,09 (2,35)	-0,11 (1,33)	-1,2 [-1,9; -0,51] 0,0009
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,91 (2,2)	265	4,27 (2,23)	-0,65 (1,44)	255	4,77 (2,29)	255	4,51 (2,31)	-0,26 (1,33)	-0,36 [-0,6; -0,12] 0,0036

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-299: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI108 - Energisch) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI108 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,006											
Lateinamerikanisch	44	3,91 (2,06)	44	5,26 (2,09)	1,35 (1,62)	51	4,32 (1,95)	51	4,49 (1,87)	0,17 (1,08)	1,06 [0,48; 1,65] 0,0005
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,61 (1,72)	265	5,28 (1,8)	0,68 (1,27)	255	4,45 (1,7)	255	4,94 (1,7)	0,49 (1,18)	0,22 [0,01; 0,43] 0,0368

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-300: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI109 - Anstrengung bei der Durchführung täglicher Aktivitäten) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI109 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0129											
Lateinamerikanisch	44	6,01 (2,03)	44	4,85 (2,3)	-1,16 (1,97)	51	5,62 (1,9)	51	5,65 (1,87)	0,03 (1,18)	-1,09 [-1,76; -0,41] 0,0018
nicht-Lateinamerikanisch	265	5,41 (1,92)	265	4,8 (2,0)	-0,61 (1,26)	255	5,4 (1,81)	255	5,01 (1,89)	-0,39 (1,27)	-0,22 [-0,44; 0,0] 0,0513

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-301: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI110 - Erfrischt) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI110 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0023											
Lateinamerikanisch	44	3,59 (1,86)	44	5,07 (1,95)	1,48 (1,64)	51	3,99 (1,74)	51	4,15 (1,71)	0,17 (0,97)	1,19 [0,61; 1,77] 0,0001
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,02 (1,68)	265	4,88 (1,84)	0,86 (1,37)	255	3,94 (1,65)	255	4,55 (1,69)	0,61 (1,2)	0,26 [0,04; 0,48] 0,0183

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-302: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI111 - Geistig müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI111 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0011											
Lateinamerikanisch	44	6,18 (2,15)	44	4,64 (2,5)	-1,54 (1,72)	51	5,5 (2,0)	51	5,49 (2,16)	-0,01 (1,27)	-1,43 [-2,09; -0,76] <0,0001
nicht-Lateinamerikanisch	265	5,49 (1,99)	265	4,76 (2,07)	-0,74 (1,38)	255	5,45 (1,94)	255	5,02 (1,98)	-0,44 (1,34)	-0,29 [-0,53; -0,05] 0,0162

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-303: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI112 - Körperlich müde) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI112 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0099											
Lateinamerikanisch	44	5,99 (2,15)	44	4,77 (2,37)	-1,22 (1,78)	51	5,73 (1,93)	51	5,62 (2,05)	-0,11 (1,22)	-1,07 [-1,71; -0,43] 0,0013
nicht-Lateinamerikanisch	265	5,75 (1,89)	265	5,04 (2,04)	-0,71 (1,32)	255	5,65 (1,88)	255	5,17 (1,9)	-0,48 (1,25)	-0,21 [-0,43; 0,02] 0,0715

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-304: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI113 - Schläfrig) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI113 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0086											
Lateinamerikanisch	44	5,17 (2,83)	44	4,33 (2,45)	-0,84 (1,6)	51	5,21 (2,14)	51	5,22 (2,1)	0,02 (1,22)	-0,88 [-1,42; -0,33] 0,0019
nicht-Lateinamerikanisch	265	5,69 (1,87)	265	5,06 (1,98)	-0,63 (1,38)	255	5,66 (1,85)	255	5,16 (1,84)	-0,5 (1,28)	-0,13 [-0,35; 0,09] 0,2523

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-305: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Tagesaktivität (IDSI114 – Wach/Aufmerksam) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

IDSI114 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,008											
Lateinamerikanisch	44	4,63 (2,53)	44	5,63 (2,22)	1,0 (1,41)	51	4,4 (1,98)	51	4,55 (1,9)	0,15 (1,05)	0,88 [0,36; 1,41] 0,0012
nicht-Lateinamerikanisch	265	4,46 (1,71)	265	5,1 (1,84)	0,63 (1,28)	255	4,39 (1,72)	255	4,89 (1,77)	0,5 (1,19)	0,15 [-0,06; 0,36] 0,1652

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Morbidität – Klinische Endpunkte

Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)

Tabelle 4-306: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0379											
Europa	47	94,93 (30,24)	47	51,78 (27,96)	-43,15 (33,56)	49	96,46 (38,34)	49	60,62 (33,73)	-35,84 (33,48)	-10,2 [-19,23; -1,23] 0,0264
nicht-Europa	12	94,83 (40,88)	12	43,57 (21,06)	-51,26 (39,31)	10	112,98 (41,89)	10	85,82 (49,6)	-27,15 (53,14)	-34,7 [-57,24; -12,15] 0,0039

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-307: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASO (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0265											
Männlich	130	101,04 (38,79)	130	70,28 (37,83)	-30,76 (34,51)	115	105,74 (39,37)	115	85,53 (41,49)	-20,21 (40,73)	-17,4 [-27,93; -6,83] 0,0013
Weiblich	233	91,9 (34,3)	233	56,04 (29,62)	-35,86 (37,89)	241	98,4 (38,91)	241	84,66 (42,67)	-13,75 (41,59)	-28,0 [-35,92; -20,1] <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-308: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ3) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOQ3 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0086											
hell	54	28,01 (17,76)	54	13,56 (10,27)	-14,45 (18,84)	54	29,33 (20,04)	54	17,11 (14,47)	-12,22 (20,33)	-3,57 [-7,03; -0,12] 0,0429
nicht-hell	5	27,03 (8,38)	5	7,53 (3,32)	-19,5 (7,59)	5	25,8 (17,08)	5	31,5 (15,66)	5,7 (15,93)	-22,6 [-34,58; -10,64] 0,0010
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0251											
Europa	47	27,31 (18,16)	47	13,88 (10,56)	-13,44 (19,11)	49	28,56 (20,16)	49	17,08 (14,11)	-11,48 (21,04)	-3,2 [-6,93; 0,52] 0,0912
nicht-Europa	12	30,49 (12,72)	12	9,93 (6,71)	-20,55 (13,18)	10	31,35 (18,1)	10	24,45 (18,22)	-6,9 (18,09)	-13,3 [-21,12; -5,51] 0,0016

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-309: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOQ4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0361											
Europa	47	36,73 (17,37)	47	22,23 (14,48)	-14,51 (17,19)	49	38,91 (22,99)	49	28,64 (19,72)	-10,28 (22,8)	-7,34 [-12,43; -2,24] 0,0052
nicht-Europa	12	42,21 (26,41)	12	18,47 (12,38)	-23,74 (26,39)	10	48,4 (29,87)	10	41,9 (30,27)	-6,5 (30,45)	-20,1 [-32,9; -7,36] 0,0032

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-310: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOQ4) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOQ4 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0141											
Männlich	130	42,15 (22,87)	130	29,05 (20,7)	-13,1 (20,79)	115	40,64 (24,07)	115	32,57 (23,94)	-8,07 (23,22)	-5,17 [-11,43; 1,09] 0,1051
Weiblich	233	35,29 (21,91)	233	22,81 (15,81)	-12,48 (21,99)	241	37,01 (22,49)	241	34,38 (23,26)	-2,63 (24,73)	-12,9 [-17,29; -8,56] <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-311: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH1) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH1 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0173											
Männlich	12	1,4 (3,12)	12	0,77 (1,03)	-0,62 (3,2)	13	1,86 (4,22)	13	1,78 (3,05)	-0,08 (5,49)	-1,08 [-2,18; 0,03] 0,0557
Weiblich	25	1,2 (2,36)	25	2,64 (4,45)	1,44 (5,25)	25	1,86 (4,34)	25	1,48 (3,66)	-0,38 (5,47)	1,03 [-0,16; 2,22] 0,0888

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-312: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH5 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,048											
hell	54	13,1 (10,68)	54	6,79 (6,34)	-6,31 (12,27)	54	14,15 (12,74)	54	7,38 (6,7)	-6,76 (12,77)	-0,76 [-2,77; 1,26] 0,4575
nicht-hell	5	10,28 (8,07)	5	4,53 (3,62)	-5,75 (9,06)	5	13,75 (11,87)	5	14,98 (11,47)	1,23 (14,45)	-6,91 [-17,06; 3,23] 0,1686

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-313: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH5) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH5 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0402											
Lateinamerikanisch	49	15,76 (12,1)	49	5,76 (7,07)	-10,0 (13,9)	60	15,25 (13,71)	60	11,6 (9,89)	-3,64 (17,48)	-6,8 [-12,04; -1,57] 0,0112
nicht-Lateinamerikanisch	314	13,11 (10,65)	314	7,85 (7,2)	-5,26 (11,6)	296	14,45 (11,64)	296	10,67 (9,84)	-3,78 (14,4)	-1,92 [-3,71; -0,13] 0,0351

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-314: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH6) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH6 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0096											
hell	54	14,91 (13,76)	54	6,78 (5,96)	-8,14 (13,63)	54	15,19 (11,86)	54	9,73 (9,74)	-5,46 (13,42)	-2,91 [-4,82; -1,01] 0,0031
nicht-hell	5	16,75 (10,17)	5	3,0 (1,22)	-13,75 (10,2)	5	12,05 (9,39)	5	16,52 (8,8)	4,47 (10,76)	-13,2 [-19,25; -7,16] 0,0005
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0289											
Europa	47	15,36 (14,21)	47	6,72 (5,93)	-8,65 (14,04)	49	14,56 (11,5)	49	9,4 (8,84)	-5,15 (13,38)	-2,71 [-4,68; -0,74] 0,0076
nicht-Europa	12	13,79 (10,25)	12	5,54 (5,22)	-8,25 (10,87)	10	16,7 (12,77)	10	14,72 (13,19)	-1,98 (14,07)	-7,67 [-12,57; -2,78] 0,0033

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-315: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

WASOH7 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0363											
hell	54	14,15 (10,28)	54	7,32 (5,83)	-6,83 (11,13)	54	16,49 (14,79)	54	11,21 (10,79)	-5,28 (15,37)	-3,76 [-5,91; -1,61] 0,0008
nicht-hell	5	23,69 (16,44)	5	8,22 (6,97)	-15,47 (21,82)	5	24,25 (18,24)	5	24,3 (16,92)	0,05 (13,04)	-9,51 [-24,61; 5,59] 0,2020
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0058											
Europa	47	13,63 (10,07)	47	7,83 (6,01)	-5,81 (10,7)	49	15,8 (14,14)	49	11,19 (10,62)	-4,61 (15,06)	-3,11 [-5,51; -0,7] 0,0119
nicht-Europa	12	20,01 (13,43)	12	5,61 (5,11)	-14,4 (15,69)	10	23,78 (18,51)	10	17,88 (16,07)	-5,9 (16,51)	-10,5 [-16,97; -4,09] 0,0024

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-316: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH7) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH7 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0186											
Europa	252	14,16 (11,36)	252	8,98 (8,09)	-5,18 (11,48)	231	13,79 (11,56)	231	12,5 (11,22)	-1,28 (12,6)	-3,15 [-5,25; -1,05] 0,0033
nicht-Europa	111	17,29 (13,6)	111	9,21 (8,11)	-8,08 (15,24)	125	15,53 (13,34)	125	14,96 (13,57)	-0,57 (15,29)	-8,39 [-12,41; -4,38] <0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-317: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASOH8) – Fragestellung A2: Daridorexant vs. Optimierte Versorgung

WASOH8 (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Optimierte Versorgung[b]**					**Behandlungseffekt[c]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0375											
Männlich	130	25,34 (15,43)	130	18,46 (14,47)	-6,88 (15,51)	115	24,8 (16,21)	115	19,4 (14,76)	-5,4 (18,17)	-2,87 [-7,38; 1,63] 0,2110
Weiblich	233	21,17 (14,22)	233	14,74 (11,97)	-6,43 (14,58)	241	23,35 (15,62)	241	20,89 (15,31)	-2,45 (16,56)	-6,21 [-9,16; -3,25] < 0,0001

a: Metaanalyse: Gepoolte Daten aus den Studien 201 und 301.
b: Optimierte Versorgung: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).Für die Subgruppe Alter basiert die Berechnung auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)

Tabelle 4-318: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Gesamtschlafdauer (TST) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

TST (Minuten)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0257											
hell	54	321,83 (46,91)	54	399,06 (39,47)	77,23 (50,98)	54	316,22 (56,15)	54	395,16 (39,82)	78,94 (51,49)	5,18 [-5,61; 15,97] 0,3435
nicht-hell	5	322,08 (35,43)	5	420,25 (19,69)	98,17 (37,51)	5	317,0 (50,26)	5	350,78 (60,0)	33,78 (38,91)	39,5 [-9,38; 88,3] 0,1069
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0216											
Europa	47	322,13 (46,29)	47	396,93 (41,13)	74,8 (51,97)	49	317,52 (56,54)	49	395,04 (40,74)	77,52 (50,43)	3,11 [-9,18; 15,39] 0,6171
nicht-Europa	12	320,71 (46,2)	12	416,05 (20,93)	95,35 (39,49)	10	310,25 (50,89)	10	373,59 (51,64)	63,34 (59,87)	35,3 [15,91; 54,72] 0,0009

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])

Tabelle 4-319: Ergebnis der Subgruppenanalyse für Schlafeffizienz (SE) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

SE (Prozent)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0249											
hell	54	67,05 (9,77)	54	83,14 (8,22)	16,09 (10,62)	54	65,88 (11,7)	54	82,36 (8,16)	16,48 (10,65)	1,06 [-1,18; 3,3] 0,3522
nicht-hell	5	67,1 (7,38)	5	87,55 (4,1)	20,45 (7,82)	5	66,04 (10,47)	5	73,08 (12,5)	7,04 (8,11)	8,22 [-1,95; 18,4] 0,1069
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0239											
Europa	47	67,11 (9,64)	47	82,69 (8,57)	15,58 (10,83)	49	66,15 (11,78)	49	82,3 (8,49)	16,15 (10,51)	0,65 [-1,91; 3,21] 0,6171
nicht-Europa	12	66,81 (9,62)	12	86,68 (4,36)	19,86 (8,23)	10	64,64 (10,6)	10	78,02 (10,24)	13,38 (12,13)	7,26 [3,3; 11,21] 0,0008

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Nebenwirkungen

Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ)

Tabelle 4-320: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 4 (BWSQ104) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ104 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,042											
hell	50	0,16 (0,37)	50	0,1 (0,36)	-0,06 (0,42)	50	0,08 (0,27)	50	0,02 (0,14)	-0,06 (0,24)	0,0 [-0,14; 0,14] 1,0
nicht-hell	4	0,5 (0,58)	4	0,0 (0,0)	-0,5 (0,58)	5	0,0 (0,0)	5	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-0,5 [-1,1; 0,1] 0,0892

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-321: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 6 (BWSQ106) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ106 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0187											
Lateinamerikanisch	5	0,0 (0,0)	5	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	4	0,0 (0,0)	4	0,5 (0,58)	0,5 (0,58)	-0,5 [-1,1; 0,1] 0,0892
nicht-Lateinamerikanisch	49	0,06 (0,24)	49	0,06 (0,24)	0,0 (0,29)	51	0,14 (0,35)	51	0,1 (0,3)	-0,04 (0,34)	0,04 [-0,09; 0,17] 0,5392

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-322: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 12 (BWSQ112) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ112 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0001											
Lateinamerikanisch	5	0,0 (0,0)	5	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	4	0,0 (0,0)	4	0,25 (0,5)	0,25 (0,5)	-0,25 [-0,77; 0,27] 0,2924
nicht-Lateinamerikanisch	49	0,0 (0,0)	49	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	51	0,0 (0,0)	51	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	- - -

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-323: Ergebnis der Subgruppenanalyse für BWSQ-Frage 20 (BWSQ120) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

BWSQ120 (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Ethnie - p-Wert der Interaktion: 0,0105											
Lateinamerikanisch	5	0,0 (0,0)	5	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	4	0,25 (0,5)	4	0,0 (0,0)	-0,25 (0,5)	0,25 [-0,27; 0,77] 0,2924
nicht-Lateinamerikanisch	49	0,04 (0,2)	49	0,0 (0,0)	-0,04 (0,2)	51	0,0 (0,0)	51	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	-0,04 [-0,1; 0,01] 0,1479

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Die Berechnung basiert auf einem ungepaarten t-Test.
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS

Tabelle 4-324: Ergebnis der Subgruppenanalyse für SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

VASSLEEP (Wert)	**Daridorexant 50 mg**					**Zolpidem 10 mg**					**Behandlungseffekt[b]**
Studie[a]	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**Baseline**		**EOT**		**Veränderung MW (SD)**	**MWD [95 % KI] p-Wert**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0134											
hell	53	30,09 (19,26)	53	43,32 (21,71)	13,23 (15,37)	54	30,04 (14,64)	54	43,63 (16,15)	13,59 (13,49)	-0,29 [-5,18; 4,6] 0,9068
nicht-hell	5	37,66 (27,8)	5	46,32 (28,88)	8,65 (7,51)	5	50,79 (26,99)	5	70,26 (18,81)	19,47 (30,04)	-31,7 [-62,72; -0,59] 0,0462

a: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
b: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Geschlecht + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. Für Baseline, EOT und die Veränderung stellt die Tabelle die gewichteten Mittelwerte sowie die gewichteten mittleren Standardabweichungen über alle Beobachtungszeitpunkte dar. Für N ist die maximale Anzahl an Studienteilnehmenden aller Beobachtungszeitpunkte dargestellt.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Tabelle 4-325: Ergebnis der Subgruppenanalyse für milde UE – Fragestellung A1: Daridorexant vs. Zolpidem

UE	**Daridorexant 50 mg**		**Zolpidem 10 mg**		**Behandlungseffekt**
Studie[a] SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	**OR [95 % KI]; p-Wert** **RR [95 % KI]; p-Wert*** **RD [95 % KI]; p-Wert**
Milde unerwünschte Ereignisse - p-Wert der Interaktion: 0,0454					
> 22	28	4 (14,3)	26	9 (34,6)	0,4 [0,12; 1,37]; 0.144 0,44 [0,14; 1,34]; 0,1485 -0,08 [-0,19; 0,03]; 0,1532
< 22	33	12 (36,4)	34	8 (23,5)	1,59 [0,6; 4,22]; 0.3505 1,48 [0,65; 3,35]; 0,3529 0,06 [-0,07; 0,19]; 0,3784

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.
b: Die Studiendauer für Studie 201 betrug 4 Wochen.
* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.
EOT: Behandlungsende (engl. *End of Treatment*); N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. *Preferred Terms*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien AC-078A201, ID-078A301 und ID-078A303 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Daridorexant.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-326: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Verfügbare Quellen
AC-078A201	Studienberichte: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018a) Studienregistereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT02839200 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016a); EU-CTR: EUCTR2016-000826-21 (Actelion Pharmaceuticals Ltd., 2016); ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2016b) Publikationen: (Dauvilliers et al., 2020, Anonymous, 2020)
ID-078A301	Studienberichte: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2020a) Studienregistereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT03545191 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018d); EU-CTR: EUCTR2017-004642-20 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018c); ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018e, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018f) Publikationen: (Mignot et al., 2022, Anonymous, 2022a, Anonymous, 2022b)
ID-078A303	Studienberichte: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2021a) Studienregistereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT03679884 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018g); EU-CTR: EUCTR2017-004644-38 (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018b); ICTRP: (Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018h, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., 2018i) Publikationen: (Kunz et al., 2022)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-327: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-328: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-329: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-330: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-331: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-332: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-333: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-334: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-335: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-336: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Studie 201 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv kontrollierte internationale, multizentrische Dosis-Wirkungs-Studie der Phase II. Studie 301 ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Studie 303 ist eine multizentrische, doppelblinde, parallele, randomisierte, Placebo-kontrollierte Nachbeobachtungsstudie zu den Studien 301 und 302 der Phase III. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien 201, 301 und 303 sind der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Details zum Studiendesign der drei RCTs sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden im Folgenden zusammengefasst. Tabelle 4-337 gibt einen Überblick über die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten signifikanten Ergebnisse für beide Fragestellungen A1 und A2.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg wird anhand eines direkten Vergleichs gegenüber der zVT (Fragestellung A1: Zolpidem 10 mg; Fragestellung A2: Optimierte Versorgung) basierend auf zwei RCT, Studie 201 und Studie 301, abgeleitet.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen RCT, Studie 201 und Studie 301, besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse dieser Studien lässt sich somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg auf den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt (siehe Tabelle 4-337):

Die im Fließtext für die Endpunkte zur Wirksamkeit angegebenen Mittelwerte (MW) beruhen auf den beobachteten Rohwerten (*Raw Means*), die MW-Differenzen kommen aus einem Mixed Model (MMRM). Dadurch können auf den ersten Blick Inkonsistenzen entstehen, die sich aber durch die unterschiedlichen Modelle erklären lassen. Dies betrifft insbesondere Fragestellung A1.

Fragestellung A1 (Daridorexant 50 mg vs. Zolpidem 10 mg, Ergebnisse aus Studie 201)

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST) zeigt sich unter Daridorexant ab Woche 2 eine im Mittel über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 55 Minuten (Phillips-Beyer et al., 2022a) liegende und im zeitlichen Verlauf weiter ansteigende Verbesserung. Der klinisch relevante Schwellenwert wird unter Zolpidem im Mittel zu keiner Woche erreicht. Diese deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Daridorexant über die Zeit mündet für Woche 4 in einem signifikanten Vorteil hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer im Vergleich zum Ausgangswert von Daridorexant (77,4 Minuten) gegenüber Zolpidem (53,23 Minuten) (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34]; p = 0,0078). Im Daridorexant-Arm wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten damit deutlich übertroffen, im Zolpidem-Arm wird dieser nicht erreicht. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter Zolpidem. Die Responder-Analysen belegen zudem, dass der klinisch relevante Schwellenwert von 55 Minuten pro Nacht unter Daridorexant (50 %) gegenüber Zolpidem (27,6 %) in Woche 1 mit einer um 81 % höheren Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant häufiger und somit früher erreicht wird als unter Zolpidem (RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97]; p = 0,0179). Von Woche 2 bis 4 liegt ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber Zolpidem vor.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) anhand des Endpunkts Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich des Endpunktes Empfundene Gesamtschlafdauer, der auch Eingang in die Fachinformation von Daridorexant gefunden hat und somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

Morbidität – Klinische Endpunkte

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) zeigt sich für Woche 4 in der durchschnittlichen Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-46,97 Minuten) gegenüber Zolpidem (-37,08 Minuten) (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82]; p = 0,0213). Dieser signifikante Vorteil zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls im dritten und vierten Quartil (WASOQ3 -16,08 vs. -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [-9,02; -0,24]; p = 0,0390); WASOQ4 -16,57 vs. -9,67 Minuten (MWD -8,58 Minuten [-14,86; -2,31]; p = 0,0075)) sowie für die sechste und siebte Stunde der Nacht (WASOH6 -9,16 vs. -4,89 Minuten (MWD -4,09 Minuten [-6,81; -1,37]; p = 0,0033); WASOH7 -7,56 vs. -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten

[-8,09; -1,52]; p = 0,0042)). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter Zolpidem.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (klinische Endpunkte) anhand des Endpunkts Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (klinische Endpunkte) ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronisch Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) hinsichtlich des Endpunktes Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – gegliedert nach Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) und bevorzugten Begriffen (engl. *preferred terms*, PT) zeigt sich nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Zolpidem-Arm (0,0 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (8,2 %) (Peto Odds Ratio, POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3]; p = 0,0241). Hierbei handelt es sich bis auf eine Ausnahme (Angioödem, n = 1) um nicht schwerwiegende, nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, deren Ausmaß somit nicht in die Saldierung eingeht. Dagegen zeigen sich hinsichtlich der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (einschließlich Entzündungen am Applikationsort, Ermüdung, Gangstörung und Hautrötung am Applikationsort) nach 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile von Daridorexant gegenüber Zolpidem (0,0 % vs. 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63]; p = 0,0116) (Ausmaß beträchtlich), insbesondere hinsichtlich des PT Ermüdung (0,0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411) (Ausmaß gering). Ebenso statistisch signifikant ist der Vorteil von Daridorexant gegenüber Zolpidem in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes für den PT Oberbauchschmerzen (0 % gegenüber 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411) (Ausmaß gering) und in der SOC Erkrankungen des Nervensystems für den im Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung klinisch relevanten PT Schwindelgefühl mit PT Schwindel ergänzt (0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411) (Ausmaß gering). Oberbauchschmerzen sind eine bekannte Nebenwirkung gemäß Fachinformation (AbZ-Pharma GmbH, 2018). Bei Schwindelgefühl/Schwindel sowie Ermüdung (Fatigue/Tagesschläfrigkeit) handelt es sich um sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Chronischen Insomnischen Störung (Nordin et al., 2021).

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Insgesamt handelt es sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer

Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg.

Fazit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) für Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem)

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie 201 zeigen in der Gesamtschau nach 4 Wochen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem 10 mg bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage).

Insgesamt erweist sich Daridorexant 50 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Eine Behandlung mit Daridorexant führt zur Verringerung schwerwiegender Symptome bei sehr guter Verträglichkeit. Signifikante Unterschiede zugunsten von Daridorexant 50 mg gegenüber Zolpidem können insbesondere hinsichtlich der Morbidität und der Sicherheit und Verträglichkeit festgestellt werden. Hier zeigt sich bereits in der kurzen Behandlungsdauer von 28 Tagen eine deutliche Verbesserung für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung.

So wird nach 4 Wochen unter Daridorexant-Behandlung hinsichtlich der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) der validierte klinisch relevante Schwellenwert von 55 Minuten (Phillips-Beyer et al., 2022a) deutlich übertroffen, welcher unter Zolpidem-Behandlung nicht erreicht wird. Die empfundene Gesamtschlafdauer nimmt über die Zeit kontinuierlich zu und wird nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter Zolpidem. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte wird die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter Zolpidem, insbesondere in der zweiten Nachthälfte. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich nach 4 Wochen ein signifikanter geringerer Schaden hinsichtlich der für dieses Patientenkollektiv bedeutsamen SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (PT Oberbauchschmerzen) sowie SOC Erkrankungen des Nervensystems (PT Schwindelgefühl mit PT Schwindel ergänzt), dessen Ausmaß maximal beträchtlich ist.

Mit Daridorexant ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser chronischen und bisher nicht zufriedenstellend behandelbaren Erkrankung verfügbar. Insbesondere bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten aufgrund der Gewöhnungseffekte und des Abhängigkeitspotenzials der Benzodiazepine und Z-Substanzen bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT B/Z (im vorliegenden Falle Zolpidem) bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Es bestätigt sich, dass Daridorexant als dualer Orexin-Antagonist (DORA) sich mit seinem zielgerichteten Ansatz der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher

verfügbaren Therapieoptionen, wie anhand Zolpidem 10 mg gezeigt, unterscheidet. Zusätzlich bietet Daridorexant – falls erforderlich – die Möglichkeit einer Langzeittherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fragestellung A1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber Zolpidem.

Fragestellung A2 (Daridorexant 50 mg vs. Optimierte Versorgung, Ergebnisse aus Studien 201 und 301 sowie Langzeit-Sicherheitsergebnisse aus Studie 303)

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem *Insomnia Severity Index* (ISI) zeigt sich für Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-4,91) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-3,06) (MWD -1,85 [95 %-KI: -2,67; -1,03]; p < 0,0001). Für die einzelnen Zustandsbeschreibungen des ISI zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (p < 0,05). Außerdem wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Schweregrades der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht.

In der Meta-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach 4 Wochen im Daridorexant-Arm mit -5,46 größer als unter einer Optimierten Versorgung mit -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94]; p < 0,0001). Weiterhin wird im Daridorexant-Arm eine Reduzierung des Schweregrads der Schlaflosigkeit von „moderate Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Schlaflosigkeit“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht, unter einer Optimierten Versorgung wird diese nicht erreicht. Für die 7 einzelnen Zustandsbeschreibungen des ISI zeigt sich, bis auf die Zustandsbeschreibung 103 (Problem, am Morgen zu früh aufzuwachen), ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (p < 0,05). Insgesamt findet sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS) zeigt sich für Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-3,45) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-2,54) (MWD 0,98 [95 %-KI: -1,92; -0,05]; p = 0,0399). Die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt einen signifikanten Vorteil von Daridorexant (-3,86) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-2,87) (MWD -1,01 [95 %-KI: -1,83; -0,19]; p = 0,0162) nach 4 Wochen. Es wird im Daridorexant-Arm eine signifikant stärkere Reduzierung des SDS-Gesamtwertes in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des *Sleep Diary Questionnaire* (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 für die 4 Kategorien des SDQ-VAS nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung. Die Mittelwertdifferenz für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant (11,33) im Vergleich mit einer Optimierten Versorgung (7,74) liegt für die Wachheit am Tag bei 3,97 ([95 %-KI: 1,67; 6,27]; p = 0,0007), für die Schlaftiefe (14,75 vs. 9,24) bei 5,85 ([95 %-KI: [3,34; 8,37]; p < 0,0001), für die Tagesaktivität (12,84 vs. 7,67) bei 5,32 ([95 %-KI: [2,94; 7,69]; p < 0,0001) und für die Schlafqualität (15,3 vs. 9,49) bei 6,25 ([95 %-KI: 3,74; 8,76]; p < 0,0001). Die Verbesserung der Wachheit am Tag, der Schlaftiefe, der Tagesaktivität und der Schlafqualität fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet. Die (fünfte) SDQ-VAS-Kategorie – Morgendliche Schläfrigkeit – wird weiter unten unter dem Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen aufgeführt.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO) zeigt sich für Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-35,45 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-23,61 Minuten) (MWD -10,38 Minuten [95 %-KI: -19,7; -1,05]; p = 0,0294). Die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt einen signifikanten Vorteil von Daridorexant (-23,4 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-17,15 Minuten) (MWD -6,38 Minuten [95 %-KI: -12,26; -0,5]; p = 0,0333) nach 4 Wochen. Die Verringerung der empfundenen Wachphasen ist im Daridorexant-Arm signifikant größer als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) zeigt sich in Studie 201 unter Daridorexant ab Woche 2 eine im Mittel über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 55 Minuten (Phillips-Beyer et al., 2022a) liegende und im zeitlichen Verlauf kontinuierlich weiter ansteigende Verbesserung. Der klinisch relevante Schwellenwert wird unter einer Optimierten Versorgung im Mittel nur in Woche 3 erreicht, fällt dann aber wieder ab. Diese deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Daridorexant über die Zeit gipfelt in Woche 4 in einem signifikanten Vorteil hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer gegenüber dem Ausgangswert von Daridorexant (77,4 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (52,72 Minuten) (MWD 21,1 Minuten [95 %-KI: 5,06; 37,18]; p = 0,0102). Im Daridorexant-Arm wird der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten damit deutlich übertroffen. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant signifikant stärker verlängert als unter einer Optimierten Versorgung. Die Ergebnisse nach 4 Wochen in Studie 301 bestätigen dies (45,66 vs. 23,61 Minuten, MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,26; 29,74]; p < 0,0001).

Die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 zeigt nach 4 Wochen einen signifikanten Vorteil von Daridorexant (50,69 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (28,25 Minuten) (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13]; p < 0,0001). Die patientenrelevante Verlängerung der Gesamtschlafdauer ist in allen vier Wochen unter Daridorexant-Behandlung größer als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung, ohne Erreichen des klinisch relevanten Schwellenwerts der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten.

In der Responder-Analyse zeigt sich für Studie 201 über alle 4 Wochen hinweg ein numerischer Vorteil für Daridorexant, der in den Wochen 1, 2 und 4 statistisch signifikant ist. In Woche 4 beträgt der Anteil der Responder für Daridorexant 63,2 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 40,4 % (RR 1,57 [95 %-KI: 1,08, 2,27]; p = 0,0185). Für Studie 301 zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (40,6 %) gegenüber einer Optimierten Versorgung (21,6 %) (RR 1,88 [95 %-KI: 1,46, 2,43]; p < 0,0001), welcher in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird. Der Anteil der Responder liegt im Daridorexant-Arm für Woche 1 mit 28,8 % signifikant höher als unter einer Optimierten Versorgung mit 12,6 % (RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13]; p < 0,0001). In Woche 2 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 35,3 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 18,4 % (RR 1,93 [95 %-KI: 1,49, 2,49]; p < 0,0001). In Woche 3 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 40,1 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 20,6 % (RR 1,94 [95 %-KI: 1,53, 2,47]; p < 0,0001). In Woche 4 beträgt der Anteil der Responder im Daridorexant-Arm 44,2 % gegenüber einer Optimierten Versorgung mit 24,6 % (RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23]; p < 0,0001).

Die Chance, unter Daridorexant den klinisch relevanten Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer von 55 Minuten zu erreichen, ist bis zu 2,28-fach höher als unter einer Optimierten Versorgung. Dieser Vorteil für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung bleibt bis einschließlich Woche 4 statistisch signifikant. Daher liegt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung für den Endpunkt sTST vor, der auch Eingang in die Fachinformation gefunden hat.

Insgesamt findet sich somit auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO) zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-16,14 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-8,1 Minuten; MWD -7,38 Minuten [95 %-KI: -11,9; -2,86]; p = 0,0014), welcher sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt (-17,33 vs. -9,41 Minuten, MWD -7,06 Minuten [95 %-KI: -11,2; -2,92]; p = 0,0008). Die empfundene Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen, zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung sowohl für den IDSIQ-Gesamtwert (-13,86 vs. -6,55; MWD -7,08 [95 % KI: -9,96; -4,2]; p < 0,0001) als auch für die Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition (-5,92 vs. -3,23; MWD -2,66 [95 % KI: -3,89; -1,44]; p < 0,0001), Stimmung (-4,06 vs. -1,22; MWD -2,68 [95 % KI: -3,62; -1,75]; p < 0,0001) und Tagesschläfrigkeit (-3,88 vs. -2,09; MWD -1,73 [95 % KI: -2,59; -0,87]; p = 0,0001).

Diese Überlegenheit von Daridorexant für alle Aspekte der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte und deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden des Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung beiträgt. Weiterhin zeigt die Responder-Analyse, dass sowohl beim IDSIQ-Gesamtwert als auch bei den einzelnen Symptomskalen unter Anwendung der validierten klinisch relevanten Schwelle (Phillips-Beyer et al., 2022b) für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung, diese unter Daridorexant nach 4 Wochen mit einer bis zu 1,77-fach höheren Chance erreicht werden als unter einer Optimierten Versorgung. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung des IDSIQ-Gesamtwerts von ≥ 17 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 35,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 22,3 % (RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08]; p = 0,0004). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition von ≥ 9 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 31,7 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 17,9 % (RR 1,77 [95 %-KI: 1,32; 2,37]; p = 0,0001). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Stimmung von ≥ 4 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 23,9 % (RR 1,74 [95 %-KI: 1,37; 2,21]; p < 0,0001). Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Symptomskala Tagesschläfrigkeit von ≥ 4 Punkten erreichen im Daridorexant-Arm mit 41,6 % signifikant mehr Erwachsene als unter einer Optimierten Versorgung mit 30,9 % (RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67]; p = 0,0068). Es liegt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ-Gesamtwerts sowie den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit vor.

Insgesamt ist auf Ebene des Endpunktes Tagesaktivität von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung auszugehen.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte Krankheitsschwere, bewertet anhand des ISI,

Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der SDS, Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des SDQ-VAS, Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO), Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST), Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) und Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des IDSIQ, ist als niedrig zu bewerten. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) ergibt sich somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Morbidität – Klinische Endpunkte

Für den Endpunkt Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS) zeigt sich für Studie 301 nach vier Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-29,67 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-20,47 Minuten) (MWD -11,5 Minuten [95 %-KI: -16,01; -6,93]; p < 0,0001). In der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt sich dieser signifikante Vorteil (-30,64 Minuten vs. -21,82 Minuten; MWD -11,15 Minuten [95 %-KI: -15,41; -6,89]; p < 0,0001) nach vier Wochen. Die Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene des Endpunkts Einschlaflatenz ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO) zeigt sich in Studie 201 für Woche 4 in der durchschnittlichen Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-46,97 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-33,8 Minuten) (MWD -14,0 Minuten [95 %-KI: -25,05; -2,94]; p = 0,0133). In Studie 301 zeigt sich dieser signifikante Vorteil ebenso (-29,92 vs. -10,63 Minuten; MWD -23,2 Minuten [95 %-KI: -28,42; -17,89]; p < 0,0001), wie auch in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-32,65 vs. -14,34 Minuten; MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97]; p < 0,0001), jeweils nach 4 Wochen.

Dieser signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls in allen vier Quartilen der Nacht. Für das erste Quartil (WASOQ1) zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant (-1,15 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (-0,04 Minuten) (MWD -2,06 Minuten [95 %-KI: -3,39; -0,74]; p = 0,0023), ebenso wie in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-1,21 vs. -0,07 Minuten) mit einer MWD von -1,97 Minuten [95 %-KI: -3,14; -0,79]; p = 0,0010). Für das zweite Quartil (WASOQ2) zeigt sich in Studie 301 (-8,66 vs. -3,27 Minuten) eine MWD von -7,13 Minuten ([95 %-KI: -9,39; -4,87]; p < 0,0001), in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-9,43 vs. -4,14 Minuten) eine MWD von -6,63 Minuten ([95 %-KI: -8,6; -4,66]; p < 0,0001). Im dritten Quartil (WASOQ3) zeigt sich in Studie 301 (-9,64 vs. -3,7 Minuten) eine MWD von -7,23 Minuten ([95 %-KI: -9,61; -4,85]; p < 0,0001), in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-10,67 vs. -5,86 Minuten) eine MWD von -6,73 Minuten ([95 %-KI: -8,91; -4,55]; p < 0,0001). Im vierten Quartil (WASOQ4)

ist der Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung wieder für beide Studien signifikant. Für Studie 201 zeigt sich eine MWD von -6,51 Minuten ([95 %-KI: -12,62; -0,39]; p = 0,0372), für Studie 301 (-11,31 vs. -3,91 Minuten) eine MWD von -8,56 Minuten ([95 %-KI: -11,53; -5,58]; p < 0,0001) und für die Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (-12,15 vs. -4,46 Minuten) eine MWD von -8,25 Minuten ([95 %-KI: -10,92; -5,59]; p < 0,0001).

Der signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung zeigt sich nach 4 Wochen ebenfalls für die sechste und siebte Stunde der Nacht. In der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 zeigt sich für die sechste Stunde (WASOH6; -4,79 vs. -2,88 Minuten) eine MWD von -3,39 Minuten ([95 %-KI: -4,73; -2,04]; p < 0,0001) und für die siebte Stunde (WASOH7; -5,8 vs. -0,93 Minuten) eine MWD von -4,39 Minuten ([95 %-KI: -5,79; -3,0]; p < 0,0001).

Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) wird unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, insbesondere im Verlauf der späteren Schlafphase, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST) zeigt sich für Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Ausgangswert von Daridorexant (80,75 Minuten) gegenüber einer Optimierten Versorgung (60,12 Minuten) (MWD 25,4 Minuten [95 %-KI: 9,56; 41,15]; p = 0,0018), welcher sich in Studie 301 ebenfalls zeigt (57,81 vs. 29,5 Minuten; MWD 34,0 Minuten [95 %-KI: 26,98; 41,0]; p < 0,0001), genauso wie in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (61,48 vs. 34,4 Minuten; MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91]; p < 0,0001), jeweils nach 4 Wochen. Die Gesamtschlafdauer wird unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker verlängert als unter Behandlung mit einer Optimierten Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

Für den Endpunkt Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett]) zeigt sich für Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (16,82 %) gegenüber einer Optimierten Versorgung (12,52 %) (MWD 5,31 % [95 %-KI: 2,06; 8,57]; p = 0,0015). Dieser signifikante Vorteil zeigt sich ebenfalls in Studie 301 (12,12 vs. 6,14 %) (MWD 7,16 % [95 %-KI: 5,71; 8,61]; p < 0,0001) und in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 (12,88 vs. 7,16 %; MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16]; p < 0,0001), jeweils nach 4 Wochen. Der Anteil der tatsächlichen Schlafzeit wird unter Daridorexant-Behandlung signifikant und deutlich stärker vergrößert als unter Behandlung mit Optimierter Versorgung, so dass sich auf Ebene dieses Endpunkts ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung findet.

<u>Fazit</u>

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (Patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte Einschlaflatenz (LPS), Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO), Gesamtschlafdauer (TST) und Schlafeffizienz ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Morbidität (Klinische Endpunkte) ergibt sich eine deutliche Verbesserung und somit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) zeigt sich für das BWSQ-Symptom 10 (Kribbeln und Stechen in Händen, Armen und oder Beinen) in Studie 201 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (-0,06) gegenüber einer Optimierten Versorgung (0,04) (MWD -0,09 [95 %-KI: -0,17; -0,01]; p = 0,0255). Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie der SDQ – VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit zeigt sich, basierend auf DSST, in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant (3,7) gegenüber einer Optimierten Versorgung (5,76) (MWD -2,1 [95 %-KI: -3,82; -0,38]; p = 0,0170), welcher numerisch in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird (5,37 vs. 6,76), ebenfalls nach 4 Wochen, bei fehlender statistischer Signifikanz. Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikant geringerer Schaden von Daridorexant (10,05) gegenüber einer Optimierten Versorgung (5,39; MWD 5,03 [95 %-KI: 2,65; 7,41]; p < 0,0001), welcher in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 bestätigt wird (11,14 vs. 7,3; MWD 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5]; p = 0,0002). Der Rückgang der kognitiven Funktionsbeeinträchtigung am nächsten Morgen und der morgendlichen Schläfrigkeit fällt im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter einer Optimierten Versorgung, was eine deutliche Verbesserung der Erkrankungssituation darstellt. Es ist von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung auszugehen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, zeigt sich für die Kategorie der SUE in Studie 301 nach 4 Wochen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (0,0 %) gegenüber einer Optimierten Versorgung (1,3 %; POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,96]; p = 0,045). Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT zeigt sich in Studie 301 nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit dem PT Übelkeit unter einer Optimierten Versorgung (0,0 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (1,3 %; POR 7,46 [95 %-KI: 1,05; 53,22]; p = 0,045). Weiterhin zeigt sich in der Meta-Analyse aus den Studien 201 und 301 nach 4 Wochen, dass UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes unter Optimierter Versorgung (0,5 %) seltener vorkommen als im Daridorexant-Arm (2,4 %), bei statistischer Signifikanz (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11]; p = 0,0337). Dies trifft ebenso auf UE in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu (0,5 % vs. 2,4 %; POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92]; p = 0,0338). Hierbei handelt es sich um nicht schwerwiegende, nicht-schwere unerwünschte Ereignisse. Diese Nebenwirkungen zeigen sich im Alltag als klinisch gut beherrschbar und sind nicht charakteristisch für eine Chronische Insomnische Störung, was ihren nicht-schwerwiegenden Charakter bestätigt. Das Ausmaß des Schadens ist daher maximal gering.

Dagegen zeigen sich in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in Studie 301 nach 4 Wochen statistisch signifikante Vorteile von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung hinsichtlich des PT Sturz (0 % vs. 1,3 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,96]; p = 0,045). Bei Stürzen handelt es sich um eine sehr wichtige patientenrelevante Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Behandlung einer Chronischen Insomnischen Störung (Riemann et al., 2017). Diese Ergebnisse unterstützen die Ableitung des Zusatznutzens für Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Weiterhin werden die 52-Wochen-Daten zu Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung vorgelegt. Diese unterstützen die Annahme, dass Daridorexant vergleichbar sicher wie Placebo ist. Zusätzlich zeigt sich bei der Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse im Langzeitprofil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (Studie 303) für die SOC Psychiatrische Erkrankungen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (0 Ereignisse (0,0 %) vs. 2 Ereignisse (3,5 %); POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279). Die SOC Psychiatrische Erkrankungen ist hoch patientenrelevant, da bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung oftmals psychiatrische Komorbiditäten bestehen. Es ist daher bezüglich der SOC Psychiatrische Erkrankungen von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant auszugehen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf ein besonderes Sicherheitsprofil von Daridorexant hin. Die nicht schwerwiegenden (bzw. nicht-schweren) Nebenwirkungen unter Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung (SOC der Haut und des Unterhautgewebes sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) erscheinen klinisch gut beherrschbar und nicht charakteristisch für das Krankheitsbild einer Chronischen Insomnischen Störung. Diesen Ergebnissen steht der geringere Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der hoch patientenrelevanten Nebenwirkungen Residualeffekte sowie (gemäß Analyse der 52-Wochen-Daten) der SOC Psychiatrische Erkrankungen gegenüber.

Fazit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) ein Hinweis darauf, dass Daridorexant 50 mg vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo ist.

Fazit für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage) für Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung)

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien 201 und 301 zeigen in der Gesamtschau nach 4 Wochen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant 50 mg gegenüber einer Optimierten Versorgung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer 28 Tage).

Insgesamt erweist sich Daridorexant 50 mg im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Eine Behandlung mit Daridorexant ist vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo. Signifikante nachhaltige Unterschiede zugunsten von Daridorexant 50 mg im Sinne einer deutlichen Verbesserung können insbesondere hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden.

So wird nach 4 Wochen unter der Daridorexant-Behandlung der klinisch relevante Schwellenwert der patientenrelevanten Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) von 55 Minuten deutlich übertroffen, welcher unter einer Optimierten Versorgung nicht erreicht wird. Die empfundene Gesamtschlafdauer wird nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verlängert, bei höheren Ansprechraten als unter einer Optimierten Versorgung, im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) wird nach 4 Wochen unter Daridorexant signifikant stärker verkürzt als unter einer Optimierten Versorgung, insbesondere in der zweiten Nachthälfte. Bei den Nebenwirkungen steht nach 4 Wochen den selteneren Ereignissen in den nicht-schwerwiegenden (bzw. nicht-schweren) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen unter einer Optimierten Versorgung ein deutlich geringerer Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der hoch patientenrelevanten Nebenwirkungen Residualeffekte sowie (gemäß Analyse der 52-Wochen-Daten) insbesondere auch der geringere Schaden unter Daridorexant hinsichtlich der SOC Psychiatrische Erkrankungen gegenüber. In der Gesamtschau ist daher von einem geringeren Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich) unter Daridorexant im Vergleich zu einer Optimierten Versorgung auszugehen. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis darauf, dass Daridorexant 50 mg vergleichbar sicher wie eine Optimierte Versorgung bzw. Placebo ist.

Mit Daridorexant ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser chronischen und bisher nicht zufriedenstellend behandelbaren Erkrankung verfügbar. Insbesondere bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung, für die Benzodiazepine/Z-Substanzen nicht in Frage kommen und für die eine KVT-I nicht verfügbar ist, sind die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt. Es handelt sich daher insgesamt um eine nachhaltige und gegenüber der zVT Optimierte Versorgung bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Es bestätigt sich, dass Daridorexant als dualer Orexin-Antagonist (DORA) sich mit seinem zielgerichteten Ansatz der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen unterscheidet. Zusätzlich bietet Daridorexant – falls erforderlich – die Möglichkeit einer Langzeittherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich für Fragestellung A2 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Daridorexant gegenüber einer Optimierten Versorgung.

Tabelle 4-337: Zusatznutzen von Daridorexant auf Basis der Ergebnisse

Endpunktkategorie Endpunkt	**Fragestellung A1 (Daridorexant vs. Zolpidem) nach 4 Wochen (falls nicht anders benannt) (Studie 201)**	**Fragestellung A2 (Daridorexant vs. Optimierte Versorgung[a]) nach 4 Wochen (falls nicht anders benannt) (Meta-Analyse Studien 201 und 301)**	**Bewertung Zusatznutzen vs. Optimierte Versorgung auf Basis der Meta-Analyse (falls nicht anders benannt)**
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte			
Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des diagnostischen Instruments, dem Insomnia Severity Index (ISI)	-	-5,46 vs. -3,79 (MWD -1,71 [95 %-KI: -2,49; -0,94]; p < 0,0001)	Beträchtlich
Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale, SDS)	-	-3,86 vs. -2,87 (MWD -1,01 [95 %-KI: -1,83; -0,19]; p = 0,0162)	Gering
Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS)	-		Gering
Wachheit am Tag	-	11,33 vs. 7,74 (MWD 3,97 [95 %-KI: 1,67; 6,27]; p = 0,0007)	
Schlaftiefe	-	14,75 vs. 9,24 (MWD 5,85 [95 %-KI: [3,34; 8,37]; p < 0,0001)	
Tagesaktivität	-	12,84 vs. 7,67 (MWD 5,32 [95 %-KI: [2,94; 7,69]; p < 0,0001)	
Schlafqualität	-	15,3 vs. 9,49 (MWD 6,25 [95 %-KI: 3,74; 8,76]; p < 0,0001)	
Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	-	-23,4 vs. -17,15 Minuten (MWD -6,38 Minuten [95 %-KI: -12,26; -0,5]; p = 0,0333)	Gering

Empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjective Total Sleep Time, sTST)	77,4 vs. 53,23 Minuten (MWD 21,54 Minuten [95 %-KI: 5,74; 37,34]; p = 0,0078)	50,69 vs. 28,25 Minuten (MWD 21,5 Minuten [95 %-KI: 13,86; 29,13]; p < 0,0001)	Vs. Zolpidem: Beträchtlich Vs. Optimierte Versorgung: Erheblich
Responder-Analyse (Veränderung ≥ 55 Minuten)	Woche 1: 50,0 % vs. 27,6 % (RR 1,81 [95 %-KI: 1,11, 2,97]; p = 0,0179) *(Woche 2-4 numerischer Vorteil für Daridorexant)*	Woche 1: 28,8 % vs. 12,6 % (RR 2,28 [95 %-KI: 1,67, 3,13]; p < 0,0001) Woche 2: 35,3 % vs. 18,4 % (RR 1,93 [95 %-KI: 1,49, 2,49]; p < 0,0001) Woche 3: 40,1 % vs. 20,6 % (RR 1,94 [95 %-KI: 1,53, 2,47]; p < 0,0001) Woche 4: 44,2 % vs. 24,6 % (RR 1,8 [95 %-KI: 1,45, 2,23]; p < 0,0001)	
Empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)	-	-17,33 vs. -9,41 Minuten (MWD -7,06 Minuten [95 %-KI: -11,2; -2,92]; p = 0,0008)	Gering
Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie den individuellen Zustandsbeschreibungen	-	**Studie 301***	Erheblich
Gesamtwert	-	-13,86 vs. -6,55 (MWD -7,08 [95 %-KI: -9,96; -4,2]; p < 0,0001)	
Aufmerksamkeit/Kognition	-	-5,92 vs. -3,23 (MWD -2,66 [95 %-KI: -3,89; -1,44]; p < 0,0001)	
Stimmung	-	-4,06 vs. -1,22 (MWD -2,68 ([95 % KI: -3,62; -1,75]; p < 0,0001)	
Tagesschläfrigkeit	-	-3,88 vs. -2,09 (MWD -1,73 ([95 % KI: -2,59; -0,87]; p = 0,0001)	

Responder-Analyse**			
Gesamtwert (Veränderung ≥ 17 Punkte)	-	35,6 % vs. 22,3 % (RR 1,6 [95 %-KI: 1,24, 2,08]; p = 0,0004	
Aufmerksamkeit/Kognition (Veränderung ≥ 9 Punkte)	-	31,7 % vs. 17,9 % (RR 1,77 [95 %-KI: 1,32, 2,37]; p = 0,0001)	
Stimmung (Veränderung ≥ 4 Punkte)	-	41,6 % vs. 23,9 % (RR 1,74 [95 %-KI: 1,37, 2,21]; p < 0,0001)	
Tagesschläfrigkeit (Veränderung ≥ 4 Punkte)	-	41,6 % vs. 30,9 % (RR 1,35 [95 %-KI: 1,09; 1,67]; p = 0,0068)	
*Daten liegen nur für Studie 301 vor ** basierend auf (Phillips-Beyer et al., 2022b)			

Morbidität – Klinische Endpunkte			
Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep, LPS)	-	-30,64 vs. -21,82 Minuten (MWD -11,15 Minuten [95 %-KI: -15,41; -6,89]; p < 0,0001)	Gering
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset, WASO)	-46,97 vs. -37,08 Minuten (MWD -12,1 Minuten [95 %-KI: -22,4; -1,82]; p = 0,0213)	-32,65 vs. -14,34 Minuten (MWD -21,7 Minuten [95 %-KI: -26,46; -16,97]; p < 0,0001)	Vs. Zolpidem: Beträchtlich Vs. Optimierte Versorgung: Beträchtlich
WASOQ1	-	-1,21 vs. -0,07 Minuten (MWD -1,97 Minuten [95 %-KI: -3,14; -0,79]; p = 0,0010)	
WASOQ2	-	-9,43 vs. -4,14 Minuten (MWD -6,63 Minuten [95 %-KI: -8,6; -4,66]; p < 0,0001)	
WASOQ3	-16,08 vs. -12,3 Minuten (MWD -4,63 Minuten [-9,02; -0,24]; p = 0,0390)	-10,67 vs. -5,86 Minuten (MWD -6,73 Minuten [95 %-KI: -8,91; -4,55]; p < 0,0001)	
WASOQ4	-16,57 vs. -9,67 Minuten (MWD -8,58 Minuten [-14,86; -2,31]; p = 0,0075)	-12,15 vs. -4,46 Minuten (MWD -8,25 Minuten [95 %-KI: -10,92; -5,59]; p < 0,0001)	
WASOH6	-9,16 vs. -4,89 Minuten (MWD -4,09 Minuten [-6,81; -1,37]; p = 0,0033).	-4,79 vs. -2,88 Minuten (MWD -3,39 Minuten [95 %-KI: -4,73; -2,04]; p < 0,0001)	
WASOH7	-7,56 vs. -4,59 Minuten (MWD -4,81 Minuten [-8,09; -1,52]; p = 0,0042)	-5,8 vs. -0,93 Minuten (MWD -4,39 Minuten [95 %-KI: -5,79; -3,0]; p < 0,0001)	
Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time, TST)	-	61,48 vs. 34,4 Minuten (MWD 32,5 Minuten [95 %-KI: 26,12; 38,91]; p < 0,0001)	Beträchtlich
Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett])	-	12,88 vs. 7,16 % (MWD 6,84 % [95 %-KI: 5,52; 8,16]; p < 0,0001)	Beträchtlich

Nebenwirkungen			
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS			
SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit	-	11,14 vs. 7,3 (MWD 4,24 ([95 %-KI: 1,99; 6,5]; p = 0,0002)	Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT			Vs. Zolpidem: Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0 % vs. 10,0 %, POR 0,12 [95 %-KI: 0,02; 0,63]; p = 0,0116)	-	
PT Ermüdung	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			
PT Oberbauchschmerzen	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen des Nervensystems			
PT Schwindelgefühl mit Schwindel ergänzt	0 % vs. 6,7 %, POR 0,13 [95 %-KI: 0,02; 0,92]; p = 0,0411	-	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8,2 % vs. 0,0 %, POR 7,78 [95 %-KI: 1,31; 46,3]; p = 0,0241	2,4 % vs. 0,5 % (POR 3,66 [95 %-KI: 1,1; 12,11]; p = 0,0337)	Vs. Optimierte Versorgung: Höherer Schaden (Ausmaß maximal gering)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	2,4 % vs. 0,5 % (POR 3,63 [95 %-KI: 1,1; 11,92]; p = 0,0338)	
SOC Psychiatrische Erkrankungen (Schwere unerwünschte Ereignisse)	-	Langzeitprofil Studie 303: 0,0 % vs. 3,5 % (POR 0,03 [95 %-KI: 0,0; 0,69]; p = 0,0279)	Geringerer Schaden (Ausmaß maximal beträchtlich)
Gesamtschau			
Ausmaß des Zusatznutzens	**Beträchtlich (Hinweis)**	**Erheblich (Hinweis)**	

DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnischer Störung (engl. Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire); KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; POR: Petos Odd Ratio; PT: bevorzugter Begriff (preferred term); RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

A: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-338: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung (Behandlungsdauer max. 28 Tage)	Fragestellung A1: beträchtlicher Zusatznutzen Fragestellung A2: erheblicher Zusatznutzen

Evidenztransfer

Die für die Fragestellung A1 herangezogene Studie 201 umfasst Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von 18 bis 64 Jahren. Für Erwachsene mit Chronischer Insomnischer Störung im Alter von ≥ 65 Jahren wird neben der Darstellung der Evidenz der Studie 301 ein Evidenztransfer durchgeführt, in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency (EMA), 2018) und an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b). Die Zulassung des Anwendungsgebietes von Daridorexant bei allen Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung basiert auf Studie 301. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Altersgruppen hinsichtlich folgender drei Kriterien

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

wurde im vorliegenden Dossier für den Evidenztransfer ausführlich geprüft und deren Erfüllung kann bestätigt werden (siehe hierzu Abschnitt 4.2.5.2).

Es gibt demnach keine Hinweise, dass Daridorexant 50 mg bei Älteren (≥ 65 Jahre) eine andere Wirkung wirkt als bei Jüngeren (< 65 Jahre). Das Erkrankungsbild ist bei allen Erwachsenen mit Chronischer Insomnischer Störung gleich. Die Subgruppenanalyse aus Studie 301 zeigt keine signifikanten Ergebnisse für den Interaktionsterm Alter (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

1. ABZ-PHARMA GMBH. 2018. *Fachinformation Zolpidem-CT 5 mg Filmtabletten* [Online]. Available: https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/340a8f0a-723b-46ae-8d0c-40d6f1663586.pdf [Accessed 11.11.2022].
2. ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. 2016. *Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference, parallel-group, polysomnography dose response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects (EUCTR 2016-000826-21) [AC-078A201]* [Online]. Veröffentlicht auf EU Clinical Trials Register. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000826-21 [Accessed 11.11.2022].
3. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). 2022. *Practice Guidelines* [Online]. Available: https://aasm.org/clinical-resources/practice-standards/practice-guidelines/ [Accessed 11.11.2022].
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,* Arlington, VA, American Psychiatric Association.
5. ANONYMOUS 2020. Erratum to "Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder" (Annals of Neurology, (2020), 87, 3, (347-356), 10.1002/ana.25680). *Annals of Neurology,* 88**,** 647-651.
6. ANONYMOUS 2022a. Correction to Lancet Neurol 2022; 21: 125-39 (The Lancet Neurology (2022) 21(2) (125-139), (S1474442221004361), (10.1016/S1474-4422(21)00436-1)) - 1. *The Lancet Neurology,* 21**,** e6.
7. ANONYMOUS 2022b. Correction to Lancet Neurol 2022; 21: 125-39 (The Lancet Neurology (2022) 21(2) (125-139), (S1474442221004361), (10.1016/S1474-4422(21)00436-1)) - 2. *The Lancet Neurology,* 21**,** e3.
8. BASTIEN, C. H., VALLIÈRES, A. & MORIN, C. M. 2001. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med,* 2**,** 297-307.
9. BERRY, R. B., BROOKS, R., GAMALDO, C., HARDING, S. M., LLOYD, R. M., QUAN, S. F., TROESTER, M. T. & VAUGHN, B. V. 2017. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med,* 13**,** 665-666.
10. BRETZ, F., MAURER, W., BRANNATH, W. & POSCH, M. 2009. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med,* 28**,** 586-604.
11. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2022a. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__2.html [Accessed 11.11.2022].
12. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2022b. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html [Accessed 11.11.2022].
13. CARNEY, C. E., BUYSSE, D. J., ANCOLI-ISRAEL, S., EDINGER, J. D., KRYSTAL, A. D., LICHSTEIN, K. L. & MORIN, C. M. 2012. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep,* 35**,** 287-302.

14. DAUVILLIERS, Y., ZAMMIT, G., FIETZE, I., MAYLEBEN, D., SEBOEK KINTER, D., PAIN, S. & HEDNER, J. 2020. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol*, 87**,** 347-356.
15. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR SCHLAFFORSCHUNG UND SCHLAFMEDIZIN (DGSM) 2009. S3-Leitlinie. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 13**,** 1-160.
16. DIECK, A., MORIN, C. M. & BACKHAUS, J. 2018. A German version of the insomnia severity index. *Somnologie*, 22**,** 27-35.
17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2006. *ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. June 1995 CPMP/ICH/377/95* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf [Accessed 11.11.2022].
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2011. *Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 17 February 2011 EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMEA/16274/2009) Rev. 1 Committee for medicinal products for human use (CHMP).* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-insomnia-revision-1_en.pdf [Accessed 11.11.2022].
19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2016. *Guideline for good clinical practice E6(R2). Step 5. 1 December 2016. EMA/CHMP/ICH/135/1995. Committee for Human Medicinal Products* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf [Accessed 11.11.2022].
20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2018. *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Final. 7 October 2018. EMA/189724/2018.* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Accessed 11.11.2022].
21. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2019. *Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 31 January 2019. EMA/CHMP/539146/2013.Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf [Accessed 11.11.2022].
22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/quviviq-epar-product-information_de.pdf [Accessed 11.11.2022].
23. EVIDERA 2019. Content Validation of the Sleep Diary Questionnaire (SDQ) in Insomnia Patients. Study Report. EVA-23805 | May 8, 2019 | Version 1.0.
24. EVIDERA 2020. PAtient Preferences StUdy in InSomnia (PAUSe) Study Report. EVM-22357. 12 October 2020. Version 5.0.
25. FIETZE, I., BASSETTI, C. L. A., MAYLEBEN, D. W., PAIN, S., SEBOEK KINTER, D. & MCCALL, W. V. 2022a. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and

Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging,* 39**,** 795-810.

26. FIETZE, I., BASSETTI, C. L. A., MAYLEBEN, D. W., PAIN, S., SEBOEK KINTER, D. & MCCALL, W. V. 2022b. SUPPLEMENTARY INFORMATION. Efficacy and safety of daridorexant in older and younger adults with insomnia disorder: a secondary analysis of a randomised placebo-controlled trial. *Drugs and Aging*.
27. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019. *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Nummer 32 Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5869/2019-07-04_AM-RL-III_Nr32_Hypnotika_ZD.pdf [Accessed 11.11.2022].
28. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-502). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. April 2020 von 14:09 Uhr bis 14:47 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll* – [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-511/2020-06-04_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-502.pdf [Accessed 11.11.2022].
29. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Pembrolizumab (D-653). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz - am 9. August 2021 von 11:19 Uhr bis 12:04 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll* – [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-675/2021-08-09_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-653.pdf [Accessed 11.11.2022].
30. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2021b. Niederschrift zum Beratungsgesräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281.
31. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf [Accessed 11.11.2022].
32. HEIDBREDER, A., KUNZ, D., YOUNG, P., BENES, H., CHALET, F.-X., VAILLANT, C., KASKEL, P., FIETZE, I. & SCHÖBEL, C. 2022. Real-world data on persons self-reporting an insomniadiagnosis by a physician in Germany: Results of a pre-planned subgroup analysis of the EU National Health andWellness Survey (NHWS). *21. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF).* Potsdam: GermanMedical Science GMS Publishing House.
33. HEIDENREICH, S., ROSS, M., CHUA, G. N., SEBOEK KINTER, D. & PHILLIPS-BEYER, A. 2022. Preferences of patients for benefits and risks of insomnia medications using data elicited during two phase III clinical trials. *Sleep*.
34. HOLT, S., SCHMIEDL, S. & THURMANN, P. A. 2010. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int,* 107**,** 543-51.
35. HUDGENS, S., PHILLIPS-BEYER, A., NEWTON, L., SEBOEK KINTER, D. & BENES, H. 2021. Development and Validation of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ). *Patient,* 14**,** 249-268.

36. IBANEZ, V., SILVA, J. & CAULI, O. 2018. A survey on sleep assessment methods. *PeerJ*, 6**,** e4849.
37. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2016a. *Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult Subjects With Insomnia Disorder (=NCT02839200) [AC-078A201] - Clinical Trials* [Online]. Veröffentlicht auf Clinicaltrials.gov. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839200 [Accessed 11.11.2022].
38. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2016b. *Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult Subjects With Insomnia Disorder (=NCT02839200) [AC-078A201] - ICTRP* [Online]. Veröffentlicht auf ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02839200 [Accessed 11.11.2022].
39. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018a. Clinical Study Report AC-078A201: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference, parallel-group, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects with insomnia disorder. EudraCT Number: 2016-000826-21. NCT02839200.
40. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018b. *Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long term safety and tolerability of AC (EUCTR 2017-004644-38) [ID-078A303]* [Online]. Veröffentlicht auf EU Clinical Trials Register. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004644-38 [Accessed 11.11.2022].
41. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018c. *Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder (EUCTR 2017-004642-20) [ID-078A301]* [Online]. Veröffentlicht auf EU Clinical Trials Register. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004642-20 [Accessed 11.11.2022].
42. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018d. *Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder (=NCT03545191) [ID-078A301]* [Online]. Veröffentlicht auf Clinicaltrials.gov. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545191 [Accessed 11.11.2022].
43. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018e. *Study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects suffering from difficulties to sleep (=EUCTR2017-004642-20-DK) [ID-078A301]* [Online]. Veröffentlicht auf ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004642-20 [Accessed 11.11.2022].
44. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018f. *Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder (NCT03545191) [ID-078A301]* [Online]. Veröffentlicht auf ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03545191 [Accessed 11.11.2022].
45. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018g. *Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep (=NCT03679884) [ID-078A303]* [Online]. Veröffentlicht auf Clinicaltrials.gov. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679884 [Accessed 11.11.2022].
46. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018h. *Study to assess the long term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects suffering from difficulties to sleep (=EUCTR2017-004644-38-DK) [ID-078A303]* [Online]. Veröffentlicht auf

ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004644-38 [Accessed 11.11.2022].

47. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018i. *Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of ACT-541468 in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep (NCT03679884) [ID-078A303]* [Online]. Veröffentlicht auf ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03679884 [Accessed 11.11.2022].
48. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2020a. Clinical Study Report ID-078A301: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. EudraCT Number: 2017-004642-20. NCT03545191.
49. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2020b. IDSIQ EVIDENCE DOSSIER. THE INSOMNIA DAYTIME SYMPTOMS AND IMPACTS QUESTIONNAIRE. Document Number: D-20.104. 11 December 2020.
50. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2021a. Clinical Study Report ID-078A303: Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. EudraCT Number: 2017-004644-38. NCT03679884.
51. IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2021b. DARIDOREXANT (ACT-541468) SLEEP DIARY EVIDENCE DOSSIER. Indication: Treatment of Insomnia. Document Number: D-21.017.
52. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWIG). 2022. *Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf [Accessed 11.11.2022].
53. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). 2022. *Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung. (MedDRA®) Leitfaden. MedDRA Version 25.0* [Online]. Available: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_25_0_German.pdf [Accessed 11.11.2022].
54. JAEGER, J. 2018. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *J Clin Psychopharmacol,* 38**,** 513-519.
55. JAEGER, J. & DOMINGO, S. Z. 2016. The digit symbol substitution test (DSST): psychometric properties and clinical utility in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology,* 26.
56. KENWARD, M. G. & ROGER, J. H. 1997. Small Sample Inference for Fixed Effects from Restricted Maximum Likelihood. *Biometrics,* 53**,** 983-997.
57. KUHN-THIEL, A. M., WEISS, C., WEHLING, M. & MEMBERS, F. A. E. P. 2014. Consensus validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging,* 31**,** 131-40.
58. KUNZ, D., BENEŠ, H., GARCÍA-BORREGUERO, D., DAUVILLIERS, Y., PLAZZI, G., SASSI-SAYADI, M., RAUSCH, M., COLOMA, P., SEBOEK KINTER, D. & THEIN, S. 2022. Long-term safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder. *Sleep Medicine,* 100.

59. MAICH, K. H. G., LACHOWSKI, A. M. & CARNEY, C. E. 2018. Psychometric Properties of the Consensus Sleep Diary in Those With Insomnia Disorder. *Behavioral Sleep Medicine,* 16**,** 117-134.
60. MIGNOT, E., MAYLEBEN, D., FIETZE, I., LEGER, D., ZAMMIT, G., BASSETTI, C. L. A., PAIN, S., KINTER, D. S. & ROTH, T. 2022. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Neurology,* 21**,** 125-139.
61. MORIN, C. M., BELLEVILLE, G., BELANGER, L. & IVERS, H. 2011. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep,* 34**,** 601-8.
62. MOUL, D., PILKONIS, P., MIEWALD, J., CAREY, T. & BUYSSE, D. 2002. Preliminary study of the test-retest reliability and concurrent validities of the Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS). *Sleep,* 25**,** A246-A247.
63. NATALE, V., LEGER, D., BAYON, V., ERBACCI, A., TONETTI, L., FABBRI, M. & MARTONI, M. 2015. The Consensus Sleep Diary: Quantitative Criteria for Primary Insomnia Diagnosis. *Psychosomatic medicine,* 77.
64. NORDIN, G., SUNDQVIST, R., NORDIN, S. & GRUBER, M. 2021. Somatic symptoms in sleep disturbance. *Psychol Health Med***,** 1-11.
65. PENZEL, T., PETER, J. H., PETER, H., BECKER, H. F., FIETZE, I., FISCHER, J., MAYER, G., PODSZUS, T., RASCHKE, F., RIEMANN, D., SCHÄFER, T. & SITTER, H. 2005. Themenheft 27 "Schlafstörungen". Robert Koch-Institut.
66. PHILLIPS-BEYER, A., KAWATA, A., KLEINMAN, L. & FLAMION, B. 2022a. 0458 The Sleep Diary Questionnaire: An Analysis of Meaningful Change in Subjective Total Sleep Time Using Phase 2 and Phase 3 Clinical Trial Data. *Sleep,* 45**,** A203-A203.
67. PHILLIPS-BEYER, A., KAWATA, A., KLEINMAN, L. & KINTER, D. S. 2022b. 0455 The Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire: An Analysis of Clinically Meaningful Change Using Phase 3 Clinical Trial Data. *Sleep,* 45**,** A201-A202.
68. REYNOLDS, C. F., 3RD, GROCHOCINSKI, V. J., MONK, T. H., BUYSSE, D. J., GILES, D. E., COBLE, P. A., MATZZIE, J. V., DOMAN, J., MONAHAN, J. & KUPFER, D. J. 1992. Concordance between habitual sleep times and laboratory recording schedules. *Sleep,* 15**,** 571-5.
69. RIEMANN, D., BAUM, E., COHRS, S., CRÖNLEIN, T., HAJAK, G., HERTENSTEIN, E., KLOSE, P., LANGHORST, J., MAYER, G., NISSEN, C., POLLMÄCHER, T., RABSTEIN, S., SCHLARB, A., SITTER, H., WEES, H.-G., WETTER, T. & SPIEGELHALDER, K. 2017. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie (Berl),* 21**,** 2-44.
70. SCHWEIZERISCHES GESUNDHEITSOBSERVATORIUM. 2013. *Obsan Bulletin 4/2013 (Factsheet). Multimorbidität bei Personen ab 50 Jahren. Ergebnisse der Befragung SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe)* [Online]. Available: https://www.obsan.admin.ch/de/publikationen/2013-multimorbiditaet-bei-personen-ab-50-jahren [Accessed 11.11.2022].
71. SHEEHAN, D. V., SVEDSÄTER, H., LOCKLEAR, J. C. & ERIKSSON, H. 2013. Effects of extended-release quetiapine fumarate on long-term functioning and sleep quality in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD): Data from a randomized-

withdrawal, placebo-controlled maintenance study. *Journal of Affective Disorders,* 151**,** 906-913.

72. SHEEHAN, K. H. & SHEEHAN, D. V. 2008. Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *International Clinical Psychopharmacology,* 23.
73. TYRER, P., MURPHY, S. & RILEY, P. 1990. The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire. *Journal of Affective Disorders,* 19**,** 53-61.
74. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2021. *Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE* [Online]. Available: https://www.fda.gov/media/149994/download [Accessed 11.11.2022].
75. ZITMAN, F. G. & COUVEE, J. E. 2001. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. *Br J Psychiatry,* 178**,** 317-24.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	
Datum der Suche	16.09.2022	
Zeitsegment	1946 to 16.09.2022	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR ""Daridorexant hydrochloride"" OR ""ACT-541468"" OR ACT541468 OR ""ACT 541468"" OR ""C23H23ClN6O2"" OR QUVIVIQ",,,""""daridorexant""[Supplementary Concept] OR ""daridorexant""[All Fields] OR (((""daridorexant""[Supplementary Concept] OR ""daridorexant""[All Fields]) AND (""hydrochlorid""[All Fields] OR ""hydrochloride""[All Fields] OR ""hydrochlorides""[All Fields])) OR ""act 541468""[All Fields] OR ""ACT541468""[All Fields] OR ""act 541468""[All Fields] OR ""QUVIVIQ""[All Fields]	42

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	16.09.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 Week 36	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Daridorexant or Daridorexantum or Daridorexanthydrochlorid or "Daridorexant hydrochloride" or "ACT-541468" or ACT541468 or "ACT 541468" or "C23H23ClN6O2" or QUVIVIQ).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	119
2	exp daridorexant/	97
3	1 or 2	119

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	16.09.2022	
Zeitsegment	Issue 8 of 12, August 2022	
Suchfilter	Trials- (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	**Suchbegriffe**	
#1	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23ClN6O2" OR QUVIVIQ	90

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23ClN6O2" OR QUVIVIQ [other terms]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23ClN6O2" OR QUVIVIQ
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23ClN6O2" OR QUVIVIQ
Treffer	60 in 35 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	ANONYMOUS 2022. Daridorexant Hydrochloride. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 79, 1215-1217.	Ausschlussgrund: A8 – Keine Orginaldaten (Review)
2.	ANONYMOUS 2022. Daridorexant (Quviviq) for insomnia. *The Medical letter on drugs and therapeutics*, 64, 107-110.	Ausschlussgrund: A8 – Keine Orginaldaten (Review)
3.	BERGER, B., MUEHLAN, C., KLEIN, G. & DINGEMANSE, J. 2021. Pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, are not affected by renal impairment. Clinical and Translational Science, 14(6), 2132-2138.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe.
4.	BOSS, C., GATFIELD, J., BROTSCHI, C., HEIDMANN, B., SIFFERLEN, T., VON RAUMER, M., SCHMIDT, G., WILLIAMS, J. T., TREIBER, A. & ROCH, C. 2020. The Quest for the Best Dual Orexin Receptor Antagonist (Daridorexant) for the Treatment of Insomnia Disorders. *ChemMedChem*, 15**,** 2286-2305.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe.
5.	BRUHN, C. 2022. Treatment of insomnia. Sleep better with daridorexant? *Krankenhauspharmazie*, 43, 178.	Ausschlussgrund: A8 – Keine Orginaldaten (Review)
6.	CLINICALTRIALS.GOV 2016. Efficacy and Safety of ACT-541468 in Elderly With Insomnia Disorder. *https://clinicaltrials.gov/show/NCT02841709*.	Ausschlussgrund: A4 - Nicht reguläre Dosierung (25 mg Daridorexant)
7.	DE CRESCENZO, F., D'ALO, G. L., OSTINELLI, E. G., CIABATTINI, M., DI FRANCO, V., WATANABE, N., KURTULMUS, A., TOMLINSON, A., MITROVA, Z., FOTI, F., DEL GIOVANE, C., QUESTED, D. J., COWEN, P. J., BARBUI, C., AMATO, L., EFTHIMIOU, O. & CIPRIANI, A. 2022. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term	Ausschlussgrund: A8 – Keine Orginaldaten (Netzwerk-Meta-Analyse)

	management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 400, 170-184.	
8.	GRAS, J. 2020. Daridorexant. Drugs of the Future, 45(10), 707-716.	Ausschlussgrund: A6 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten.
9.	HEIDENREICH, S., ROSS, M., CHUA, G. N., SEBOEK KINTER, D. & PHILLIPS-BEYER, A. 2022. Preferences of patients for benefits and risks of insomnia medications using data elicited during two phase III clinical trials. *Sleep*.	Ausschlussgrund: A6 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten. (Patientenpräferenz)
10.	JPRN JAPICCTI 2019. Phase 2 study of ACT-541468 in Japanese patients with insomnia disorder. *https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194667*.	Ausschlussgrund: A4 – Nicht reguläres Verabreichungs-schema.
11.	JPRN JAPICCTI 2020. Long-term Study of ACT-541468 in patients with insomnia disorder. *https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205444*.	Ausschlussgrund: A6 – Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten – laufende Studie.
12.	JPRN JRCT 2021. Phase 3 double blind study of ACT-541468. *https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200452*.	Ausschlussgrund: A6 – Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten – laufende Studie
13.	LIU, M. T. 2020. Current and emerging therapies for Insomnia. *American Journal of Managed Care*, 26(4)**,** S85-S90.	Ausschlussgrund: A6 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten.
14.	MOLANO, J. R. V. 2020. Daridorexant: A new medication for insomnia in older adults? *Neurology*, 94**,** e2287-e2289.	Ausschlussgrund: A6 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten.

15.	STEIGER, A. 2022. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. Psychopharmakotherapie, 29, 130-137.	Ausschlussgrund: A8 – Keine Orginaldaten (Review)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Registereintrag:	Ausschlussgrund:
1.	ACTELION PHARMACEUTICALS LTD 2016. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, 5-period, 5-treatment crossover, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in elderly subjects. 2016-000827-16. [Online. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000827-16	Ausschlussgrund: A4 - Nicht reguläre Dosierung (25 mg)
2.	EUCTR2016-000827-16-DE 2016. Study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in elderly subjects suffering from difficulties to sleep. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000827-16	Ausschlussgrund: Dublette
3.	EUCTR2017-004642-20-DE 2018. Study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects suffering from difficulties to sleep. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004642-20	Ausschlussgrund: Dublette
4.	EUCTR2021-003867-87-BE 2022. A study to find out which dose of daridorexant is safe and effective to treat insomnia in children and adolescents 10 to <18 years old. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003867-87	Ausschlussgrund: Dublette
5.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD 2018. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder. 2017-004643-20. [Online. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004643-20	Ausschlussgrund: A4 - Nicht reguläre Dosierung (25 mg)

6.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD 2021. Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography, Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Multiple-dose Oral Administra. 2021-003867-87. [Online. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003867-87	Ausschlussgrund: A1 - Kinder und Jugendliche
7.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2015a. Pharmacokinetic Interaction Between Diltiazem and ACT-541468 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526888. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
8.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2015b. A Single Ascending Dose Study of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919319. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
9.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2015c. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) of ACT-541468 in Healthy Young Adults and Elderly Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571855. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
10.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2016. Efficacy and Safety of ACT-541468 in Elderly Subjects With Insomnia Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841709. [Online.	Ausschlussgrund: A4 - Nicht reguläre Dosierung (25 mg)
11.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2017a. A Clinical Study to Investigate the Potential Interactions Between Food and ACT-541468 and Between ACT-541468 and Midazolam. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017495. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
12.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2017b. A Study in Healthy Male Subjects to Investigate Whether Administration of ACT-541468 Can Affect the Fate in the Body (Amount and Time of Presence in the Blood) of Rosuvastatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339752. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
13.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2017c. A Study of ACT-541468 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101189. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
14.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018a. Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575104. [Online.	Ausschlussgrund: A4 - Nicht reguläre Dosierung (25 mg)
15.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018b. Study to Evaluate the Abuse Potential of ACT-541468 in Healthy Recreational Drug Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657355. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe

16.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018c. A Study to Evaluate the Effects of ACT-541468 on Respiration in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646864. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
17.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018d. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Subjects With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713242. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
18.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2018e. A Study to Investigate the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Ethanol in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609775. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
19.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2019a. A Clinical Study to Assess Next-day Driving Performance Following Administration of ACT-541468 in Middle-aged and Elderly Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892902. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
20.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2019b. A Clinical Study to Examine the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Citalopram in Healthy Male and Female Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907215. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
21.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2019c. A Clinical Study to Investigate the Food Effect on the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799978. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
22.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2019d. Study of the Way the Body Takes up, Distributes, and Gets Rid of ACT-541468 in Subjects With Abnormal Kidney Function Compared to Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024332. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
23.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2019e. A Study to Investigate the Effects of ACT-541468 on Nighttime Respiratory Function in Patients With Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765294. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
24.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2020a. A Study in Healthy Male Subjects to Investigate the Effect of Famotidine and Efavirenz on the Way the Body Takes up, Distributes, and Gets Rid of Daridorexant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390334. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
25.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2020b. A Study to Assess the Effect of Single Doses of Daridorexant on Electrocardiogram Parameters in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250506. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe

26.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2022a. Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daridorexant in Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05423717. [Online.	Ausschlussgrund: A1 - Kinder und Jugendliche
27.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2022b. A Study to Examine the Effect of Daridorexant on the Way the Body Absorbs, Distributes, and Gets Rid of Dabigatran and Rosuvastatin in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480475. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
28.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2022c. A Study to Examine the Effect of Daridorexant on the Way the Body Absorbs, Distributes, and Gets Rid of Midazolam and Warfarin in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480488. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
29.	IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD. 2022d. A Study to Investigate the Effects of Daridorexant on Nighttime Breathing in Patients With Shallow or Paused Breath During Sleep. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05458193. [Online.	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
30.	JPRN-JAPICCTI-194667 2019. Phase 2 study of ACT-541468 in Japanese patients with insomnia disorder. [Online: JPRN]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194667	Ausschlussgrund: A4 - Nicht reguläres Verabreichungsschema
31.	JPRN-JAPICCTI-205444 2020. Long-term Study of ACT-541468 in patients with insomnia disorder. [Online: JPRN]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205444	Ausschlussgrund: A6 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Endpunkten – Laufende Studie
32.	JPRN-JRCT2031200452 2021. Phase 3 double blind study of ACT-541468. [Online: JPRN]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200452	Ausschlussgrund: A6 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Endpunkten – Laufende Studie
33.	JPRN-JRCT2071220009 2022. A bioequivalence study of ACT-541468 25 and 50mg tablet. [Online: JPRN]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220009	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe
34.	NCT02526888 2015. Pharmacokinetic Interaction Between Diltiazem and ACT-541468 in Healthy Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02526888	Ausschlussgrund: Dublette

35.	NCT02571855 2015. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) of ACT-541468 in Healthy Young Adults and Elderly Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571855	Ausschlussgrund: Dublette
36.	NCT02919319 2016. A Single Ascending Dose Study of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919319	Ausschlussgrund: Dublette
37.	NCT03017495 2017. A Clinical Study to Investigate the Potential Interactions Between Food and ACT-541468 and Between ACT-541468 and Midazolam. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03017495	Ausschlussgrund: Dublette
38.	NCT03101189 2017. A Study of ACT-541468 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101189	Ausschlussgrund: Dublette
39.	NCT03339752 2017. A Study in Healthy Male Subjects to Investigate Whether Administration of ACT-541468 Can Affect the Fate in the Body (Amount and Time of Presence in the Blood) of Rosuvastatin. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03339752	Ausschlussgrund: Dublette
40.	NCT03575104 2018. Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03575104	Ausschlussgrund: Dublette
41.	NCT03609775 2018. A Study to Investigate the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Ethanol in Healthy Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03609775	Ausschlussgrund: Dublette
42.	NCT03646864 2018. A Study to Evaluate the Effects of ACT-541468 on Respiration in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03646864	Ausschlussgrund: Dublette
43.	NCT03657355 2018. Study to Evaluate the Abuse Potential of ACT-541468 in Healthy Recreational Drug Users. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03657355	Ausschlussgrund: Dublette
44.	NCT03686995 2018. Study to Evaluate the PK of ACT-541468 in Subjects With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03686995	Ausschlussgrund: A7 - Niedrigere Evidenzstufe

45.	NCT03713242 2018. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Subjects With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03713242	Ausschlussgrund: Dublette
46.	NCT03765294 2018. A Study to Investigate the Effects of ACT-541468 on Nighttime Respiratory Function in Patients With Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03765294	Ausschlussgrund: Dublette
47.	NCT03799978 2019. A Clinical Study to Investigate the Food Effect on the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03799978	Ausschlussgrund: Dublette
48.	NCT03892902 2019. A Clinical Study to Assess Next-day Driving Performance Following Administration of ACT-541468 in Middle-aged and Elderly Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03892902	Ausschlussgrund: Dublette
49.	NCT03907215 2019. A Clinical Study to Examine the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Citalopram in Healthy Male and Female Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03907215	Ausschlussgrund: Dublette
50.	NCT04024332 2019. Study of the Way the Body Takes up, Distributes, and Gets Rid of ACT-541468 in Subjects With Abnormal Kidney Function Compared to Healthy Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04024332	Ausschlussgrund: Dublette
51.	NCT04250506 2020. A Study to Assess the Effect of Single Doses of Daridorexant on Electrocardiogram Parameters in Healthy Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04250506	Ausschlussgrund: Dublette
52.	NCT04390334 2020. A Study in Healthy Male Subjects to Investigate the Effect of Famotidine and Efavirenz on the Way the Body Takes up, Distributes, and Gets Rid of Daridorexant. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04390334	Ausschlussgrund: Dublette
53.	NCT05423717 2022. Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daridorexant in Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05423717	Ausschlussgrund: Dublette
54.	NCT05458193 2022. A Study to Investigate the Effects of Daridorexant on Nighttime Breathing in Patients With Shallow or Paused Breath During	Ausschlussgrund: Dublette

	Sleep. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458193	
55.	NCT05480475 2022. A Study to Examine the Effect of Daridorexant on the Way the Body Absorbs, Distributes, and Gets Rid of Dabigatran and Rosuvastatin in Healthy Male Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480475	Ausschlussgrund: Dublette
56.	NCT05480488 2022. A Study to Examine the Effect of Daridorexant on the Way the Body Absorbs, Distributes, and Gets Rid of Midazolam and Warfarin in Healthy Male Subjects. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05480488	Ausschlussgrund: Dublette

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-339 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-339 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-339 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AC-078A201

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziel** Das primäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Daridorexant (ACT-541468) auf die Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *Wake After Sleep Onset*, WASO), die klinisch mittels Polysomnographie (PSG) nach der Behandlung an Tag 1 und Tag 2 ermittelt wird. Weitere Ziele der Studie sind die Bewertung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Daridorexant auf die Einschlaflatenz (engl. *Latency to Persistent Sleep*, LPS) an den Tagen 1 und 2 sowie der empfundene verzögerte Schlafbeginn (engl. *subjective Latency to Sleep Onset*, sLSO) und die empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. *subjective Wake After Sleep Onset*, sWASO) in Woche 4, die Gesamtschlafdauer (engl. *Total Sleep Time*, TST) und die empfundene Gesamtschlafdauer (engl. *subjective Total Sleep Time*, sTST). In der Studie wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Studienmedikation (Daridorexant = ACT-541468) in den Dosierungen 5 mg[b], 10 mg[b], 25 mg[b] oder 50 mg gegenüber zwei Vergleichsarmen (Zolpidem und einer optimierten nicht-medikamentösen Therapie nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit [Optimierte Versorgung], operationalisiert als Placebo) untersucht. Die aktive Vergleichssubstanz (Zolpidem 10 mg) wurde von allen im ursprünglichen Protokoll präspezifizierten statistischen Tests zur Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgeschlossen, wurde aber deskriptiv und separat mit einer Optimierten Therapie verglichen. Es wurden HTA-spezifische Post-Hoc Analysen nach IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG), 2022) durchgeführt, welche einen Vergleich der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant gegenüber Zolpidem 10 mg und Optimierter Versorgung ermöglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden lediglich die Studienergebnisse für die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant berichtet. **Hypothesen der prä-spezifizierten Auswertung** Nullhypothese: Es gibt keine Dosis-Wirkungs-Beziehung von Daridorexant für die Veränderung des Endpunkts WASO gegenüber Baseline. Alternativhypothese: Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung von Daridorexant für die Veränderung des Endpunkts WASO gegenüber Baseline.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Diese randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte internationale, multizentrische Dosis-Wirkungs-Studie der Phase II wurde an 38 Prüfzentren in sechs Ländern (Deutschland, Israel, Spanien, Schweden, Ungarn und den USA) durchgeführt. Die Studie wurde von der zuständigen Gesundheitsbehörde, der Ethikkommission oder dem institutionellen Prüfungsausschuss für jeden teilnehmenden Standort genehmigt. Diese Studie ist auf Clinicaltrials.gov (NCT02839200) und EudraCT (2016-000826-21) registriert. In Frage kamen Frauen und Männer im Alter von 18 bis 64 Jahren, die die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), für eine Chronische Insomnische Störung erfüllten. Die Teilnehmenden der Studie mussten nach eigenen Angaben • Einen verzögerten Schlafbeginn (LSO) ≥ 30 Minuten, • Eine empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) ≥ 30 Minuten, • Eine empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) ≤ 6,5 Stunden in mindestens drei von sieben aufeinanderfolgenden Nächten und • Eine Zubettgehzeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr aufweisen. • Vor allem aber mussten die Teilnehmenden einen *Insomnia Severity Index* (ISI) von mindestens 15 aufweisen. Während der Screening-Phase füllten die Teilnehmenden an mindestens sieben aufeinander folgenden Tagen täglich den SDQ (engl. *Sleep Diary Questionnaire*), ein standardisiertes validiertes Schlaftagebuch) aus, um die Grunddaten des Schlafs zu ermitteln. Die PSG wurde an zwei aufeinanderfolgenden, einfach verblindeten, mit Placebo behandelten Nächten aufgezeichnet. Die Teilnehmenden mussten die folgenden klinischen, mittels PSG erhobenen Kriterien für die Randomisierung erfüllen: • Eine Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO; Mittelwert von zwei Nächten) ≥ 30 Minuten, • Eine Einschlaflatenz (LPS) ≥ 30 Minuten und • Eine Gesamtschlafdauer (TST) < 420 Minuten. Ausgeschlossen wurden Personen mit jeglichem suizidalem Verhalten in der Anamnese, Suizidgedanken, instabilem Gesundheitszustand oder erheblichen medizinischen Störungen (z. B. Depressionen oder Angstzustände), die nach klinischem Ermessen beurteilt wurden und die Sicherheit, die Einhaltung der Behandlung oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnten. Weitere Ausschlusskriterien waren anhaltende Schlafstörungen mit Ausnahme von Schlaflosigkeit, die Behandlung mit einem auf das zentrale Nervensystem wirkenden Medikament oder eine kognitive Verhaltenstherapie (engl. cognitive behavioral therapy = KVT) für Schlaflosigkeit innerhalb eines Monats vor Beginn der Studie. Personen, bei denen mehr als zehn Apnoe- oder Hypopnoe-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse von pro Stunde auftraten, wurden vor der Randomisierung ausgeschlossen. Die in Frage kommenden Personen wurden zentral über ein interaktives Web-Response-System in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1:1 einem der sechs Behandlungsarme zugeordnet: Placebo, 5 mg[b], 10 mg[b], 25 mg[b] oder 50 mg Daridorexant oder 10 mg Zolpidem. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde ein Double-Dummy-Verfahren eingesetzt. Die Studienbehandlung umfasste zwei Kapseln für jede Einnahme: Daridorexant, Placebo-Kapseln, die in Form und Größe Daridorexant entsprachen, überverkapseltes Zolpidem oder Placebo-Kapseln, die mit überverkapseltem Zolpidem übereinstimmten. **Allokation**: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1:1:1) **Randomisierungseinheit**: Teilnehmende **Verblindung**: Doppelblind, Double-Dummy-Verfahren **Studienhorizont**: Screening (14-28 Tage), Behandlungsphase (29 ± zwei Tage), Sicherheitsnachbeobachtungsphase (30 + sieben Tage) **Design**: Parallel, Placebo-kontrolliert und aktivkontrolliert **Studienorganisation**: International, multizentrisch **Phase**: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (Global; 3.08.2016)** • Liste der nicht erlaubten Begleitmedikamente: - In Abwesenheit einer weiteren Charakterisierung der verfügbaren nicht-klinischen In-vitro-Daten zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, wurden einige potenziell relevante Einschränkungen in die Liste der verbotenen Arzneimittel aufgenommen: Verbindungen, die empfindliche Substrate von CYP3A4 sind (d. h. eine geringe Bioverfügbarkeit aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts), P-gP oder BCRP im Darm, sowie CYP2B6-Substrate. - Zusätzliche CYP3A4-Inhibitoren (mäßig und stark) und Induktoren wurden in die nicht abschließende Liste der verbotenen Begleitmedikamente aufgenommen. • Einschluss-/Ausschlusskriterien: - Es wurde ein Ausschlusskriterium hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass Personen mit schwerer Nierenschädigung nicht an der Studie teilnehmen dürfen. - Um die Sensitivität der Studie zur Erkennung potenzieller Hepatotoxizität zu erhöhen, wurde das Ausschlusskriterium Nr. 8 geändert, um konservativere Einschränkungen für die Leberfunktionen einzuführen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Das Einschlusskriterium Nr. 9 wurde geändert, um die Tatsache hervorzuheben, dass Personen, die nicht entscheidungsfähig waren, nicht für die Studie in Frage kommen. - In Übereinstimmung mit dem vorangegangenen Punkt wurde das Ausschlusskriterium Nr. 14 des ursprünglichen Protokolls (Nr. 15 des geänderten Protokolls) geändert, um den Ausschluss von Personen mit neurologischen Erkrankungen, die sich auf Schlaf, motorische Leistung und Kognition auswirken, einschließlich der Parkinson-Krankheit, Prädemenz, Demenz, anderer neurodegenerativer Erkrankungen und Schlaganfall beziehen, zu präzisieren. - In Übereinstimmung mit der aktualisierten Liste der verbotenen Begleitmedikamente, wurde Ausschlusskriterium Nr. 19 des ursprünglichen Protokolls (Nr. 20 im geänderten Protokoll) aktualisiert, um CYP3A4-Substrate, P-gP-Substrate, BCRP-Substrate und CYP2B6-Substrate auszuschließen. • Fragebogen zum SDQ (Schlaftagebuch): - Der vom Sponsor in Zusammenarbeit mit externen Sachverständigen entwickelte SDQ wurde aktualisiert, um es noch besser an die Ergebnisse der 2005 Insomnia Assessment Conference (Carney et al., 2012) anzupassen. Dem vorgeschlagenen morgendlichen Fragebogen des Schlaftagebuchs wurden zwei Fragen hinzugefügt. • Personal, das Beurteilungen durchführt und die Zustimmung nach der Aufklärung einholt: - Die neurologischen Untersuchungen sollten von der ärztliche Prüfperson, einer delegierten ärztliche Fachperson, oder von Krankenpflegepersonal durchgeführt werden, die entsprechend den lokalen Anforderungen und der lokalen klinischen Praxis ausgebildet sind. - Es wurde für Europa klargestellt, dass die Durchführung der Patientenaufklärung durch die ärztliche Prüfperson oder die ärztliche Fachperson durchgeführt werden muss. - Gefährdete Personen durften nicht an der Studie teilnehmen. Um mögliche Missverständnisse zu vermeiden, wurde jeder Hinweis auf die Möglichkeit, dass ein gesetzlich benannter Vertreter das Formular für die Erfassung der Einwilligung zur Studienteilnahme nach Aufklärung durch ärztliche Fachpersonen (engl.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		informed consent form, ICF) unterzeichnen kann, gestrichen. • Der *Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire* (BWSQ) sollte auch am zweiten Morgen von Visite 4 (Tag 15-16) durchgeführt werden, um das Risiko zu minimieren, dass die Versuchsperson erfährt, dass sie in die einfach verblindete Placebo-Auslaufphase (letzte Visite unter aktiver Behandlung) eintritt. • Die Beschreibung der Placebo-Kapseln wurde aktualisiert, damit diese dem Dossier für das Prüfpräparat (engl. *Investigational Medicinal Product Dossier*, IMPD) entspricht. - Auf Antrag des unabhängigen Sicherheitskommittees (engl. *Independent Safety Board*, ISB) der Studie wurden die Kategorien der unerwünschten Ereignisse (UEs) von besonderem Interesse (engl. *adverse event of special interest*, AESI) geändert, und zwar von "Narkolepsie-ähnliche Ereignisse, Kataplexie, Suizidgedanken und/oder -verhalten und komplexe Ereignisse im Schlafverhalten" in "Narkolepsie-ähnliche Ereignisse (z. B. übermäßige Tagesmüdigkeit, Kataplexie), unerwünschte und unangemessene Verhaltensauffälligkeiten, die überwiegend aus dem Schlaf heraus auftreten (sog. Parasomnien, engl. c*omplex sleep behaviors events*) und Selbstmordgedanken und/oder selbstmörderische Verhaltensweisen.“ • Der Wortlaut des Protokolls wurde geändert, um die Möglichkeit offen zu halten, die menschlichen Metaboliten von Daridorexant in den Blutproben zur pharmakokinetischen Bewertung zu messen, wie seitens der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) empfohlen. • Um den Wirkstoff besser zu charakterisieren, wurde ein weiteres Ziel hinzugefügt, um die Beziehung zwischen der Exposition (Konzentration von Daridorexant etwa neun bis zehn Stunden nach der Verabreichung am zweiten Morgen der Visiten 3, 4 und 5) und der Sicherheit zu untersuchen. • Der statistische Teil des Studienprotokolls zu dieser Studie (NCT02839200) wurde analog zu anderen Studienprotokollen, welche später entwickelt wurden aktualisiert. Die Änderungen hatten keine Auswirkungen auf das Studiendesign, die Ziele oder die Annahmen. • Die Definition der gewohnten Zubettgehzeit und der üblichen Schlafenszeit wurde spezifiziert. Die übliche Zubettgehzeit wurde anhand des SDQ zwischen der ersten und der zweiten Visite bestimmt. Die gewohnte Schlafenszeit wurde in der ersten PSG-Screening-Nacht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		festgelegt und sollte innerhalb von ± 30 Minuten der mittleren gewohnten Zubettgehzeit liegen. • Alle Angaben zu den Hilfsstoffen von Daridorexant und Zolpidem waren in der IMPD aufgeführt und wurden daher aus dem Prüfplan gestrichen. **Amendment 2 (Global; 16.12.2016)** • Liste der verbotenen Begleitmedikamente: - Ethinylestradiol wurde von der Liste gestrichen. Der Sponsor räumte ein, dass in Ermangelung einer weiteren Charakterisierung der verfügbaren In-vitro-Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen das Risiko einer In-vivo-Wechselwirkung von Daridorexant mit CYP3A im Darm bestehen könnte. Die Bioverfügbarkeit von CYP3A-Substraten wie Ethinylestradiol könnte möglicherweise verringert werden, wodurch dieses Arzneimittel weniger wirksam wäre. Das Risiko einer verminderten Wirksamkeit von Ethinylestradiol wurde jedoch durch die Anwendung von zwei Verhütungsmethoden ab dem Screening bis mindestens 30 Tage nach Ende der Behandlung gemildert. Somit verhinderte das vorgeschriebene Empfängnisverhütungsschema jedes Risiko einer Schwangerschaft während der Studie und das Verbot von Ethinylestradiol wurde als nicht notwendig eingestuft. - Mibefradil und Troglitazon waren vom Markt genommen worden, und wurden daher von der Liste gestrichen. - Nevirapin und Pioglitazon wurden als schwache Induktoren von CYP3A4 angesehen und wurden daher aus der Liste der moderaten und starken CYP3A4-Induktoren gestrichen. - Passiflora wurde als weiteres Beispiel in die Liste der pflanzlichen Zubereitungen mit möglichen psychotropen Wirkungen aufgenommen. • Um mehr Klarheit zu schaffen, wurden die Fragen und Antworten des SDQ, die zur Berechnung der üblichen Schlafenszeit (engl. *bed time*) und der regelmäßigen Zeit im Bett (engl. *time in bed*) der Teilnehmenden verwendet wurden, spezifiziert und die Anforderungen während des Screening-Zeitraums für die Eignung der Personen hinsichtlich der Erfassung dieser beiden Parameter festgelegt. • Der Lizenzinhaber des Tests zur Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. *Digit Symbol Substitution Test*, DSST) bestätigte, dass nur eine Version des DSST existiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die entsprechende Formulierung im Protokoll wurde überarbeitet. • In Anlehnung an das Ausschlusskriterium Nr. 13 wurde festgelegt, dass bei der zentralen Überprüfung des Elektrokardiogramms (EKG) kein verlängertes QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz (QTc) von mehr als 450 ms bei einem Probanden bei der ersten Visite, aber auch bei der zweiten Visite, festgestellt werden sollte. • Die Labortests für Schilddrüsenhormone wurden aktualisiert, um festzulegen, dass das gesamte und freie Trijodthyronin sowie das gesamte und freie Thyroxin gemessen werden. Die Referenzbereiche in Anhang 1 des Protokolls wurden entsprechend aktualisiert. • Es wurde klargestellt, dass die Referenzsicherheitsinformationen in der neuesten Version der prüfärztlichen Broschüre für Daridorexant und in der Stilnox-Fachinformation für Zolpidem enthalten sind. • Die Verwendung der Analysesätze wurde aktualisiert. Die Analysen sekundärer und anderer Wirksamkeitsendpunkte sollten auf dem Full Analysis Set (FAS) (einem breiteren Analyseset) basieren, statt auf dem modifizierten FAS, das nur mit dem primären Endpunkt verknüpft war, indem es mindestens eine WASO-Bewertung zu Studienbeginn und eine am ersten Tag und zweiten Tag verlangte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung vor Beginn eines jeglichen für die Studie vorgeschriebenen Verfahrens. 2. Männliche oder weibliche Personen im Alter von 18-64 Jahren (inklusive). 3. Eine Frau im gebärfähigen Alter war angehalten, die folgenden erforderlichen Voraussetzungen zu schaffen: - Negativer Serum-Schwangerschaftstest - Negativer Urin-Schwangerschaftstest - Zustimmung zur Durchführung von Schwangerschaftstests bis zu 30 Tage nach dem Ende der Behandlung (engl. *End of Treatment*, EOT); - Zustimmung zur Anwendung eines Verhütungsplans vom Screening bis mindestens 30 Tage nach dem EOT. 4. Body-Mass-Index (BMI): 18,5 ≤ BMI (kg/m^2) < 32,0. 5. Chronische Insomnische Störung nach den Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5-Kriterien, American Psychiatric Association (2013)). 6. Nach eigenen Angaben mindestens drei Nächte pro Woche und mindestens drei Monate vor der ersten Visite alle folgenden empfundenen Schlafparameter:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- ≥ 30 Minuten zum Einschlafen - Wachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten - Gesamtschlafdauer ≤ 6,5 h. 7. ISI-Wert zur Einteilung der Schwere der Chronischen Insomnischen Störung ≥ 15 8. Bereitschaft zur Einhaltung aller Aspekte des Studienprotokolls. 9. Fähigkeit, sich gut mit den ärztlichen Fachpersonen zu verständigen, die Anforderungen der Studie zu verstehen und nach Einschätzung der ärztlichen Fachpersonen aufmerksam zu sein und sich an Person, Ort, Zeit und Situation zu orientieren. 10. Erfüllung der folgenden patientenberichteten Schlafparameter in mindestens drei von sieben aufeinanderfolgenden Nächten im SDQ, das zwischen dem ersten und der zweiten Visite zu Hause ausgefüllt wurde - Zeit bis zum Einschlafen ≥ 30 Minuten - Wachzeit während der Nachtruhe ≥ 30 Minuten - Gesamtschlafdauer von ≤ 6,5 Stunden. 11. Gewöhnliche Schlafenszeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr, wie im SDQ zwischen der ersten und zweiten Visite angegeben. 12. Regelmäßige Schlafdauer zwischen sechs und neun Stunden, wie im SDQ zwischen der ersten und zweiten Visite angegeben. 13. Erfüllung der folgenden Schlafparameter in den zwei PSG-Nächten - Mittlere Einschlaflatenz (LPS) ≥ 20 Minuten (wobei keine der zwei Nächte < 15 Minuten war), und - Mittlere Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) ≥ 30 Minuten (wobei keine der zwei Nächte < 20 Minuten war) und - Mittlere Gesamtschlafdauer (TST) < 420 Minuten. **Ausschlusskriterien** 1. Jegliche Schlafstörung(en) außer einer Chronischen Insomnischen Störung, die zum Zeitpunkt des Screenings besteht, oder eine lebenslange Anamnese einer damit verbundenen Atemstörung, einer periodischen Bewegungsstörung, eines Restless-Legs-Syndroms, einer Störung des zirkadianen Rhythmus, einer Rapid eye movement (REM)-Verhaltensstörung oder einer Narkolepsie. 2. Selbstbericht über den üblichen Mittagsschlaf am Tag ≥ eine Stunde pro Tag und ≥ drei Tage pro Woche. 3. Koffeinkonsum ≥ 600 mg pro Tag. 4. Schichtarbeit innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening oder geplante Schichtarbeit während der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Reisen ≥ drei Zeitzonen innerhalb von einer Woche vor der Screening-Visite, oder geplante Reisen ≥ drei Zeitzonen während der Studie. 6. Schwangere, geplante Schwangerschaft oder stillende Mütter. 7. Hämatologische oder biochemische Testergebnisse, die in einem klinisch relevanten Ausmaß vom Normalbereich abweichen nach dem Urteil der ärztlichen Fachpersonen. 8. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2 × obere Grenze des Normalbereichs (ULN) und/oder direktes Bilirubin > 1,5 × ULN. 9. Schwere Niereninsuffizienz: bekannt oder definiert als geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, gemäß der vier variablen Modification of Diet in Renal Disease Formel. 10. Instabiler medizinischer Zustand, signifikante medizinische Störung oder akute Erkrankung innerhalb eines Monats vor der Screening-Visite, die nach Ansicht der ärztlichen Fachpersonen die Sicherheit der Studienteilnehmenden beeinträchtigen oder die Beurteilungen der Studie beeinträchtigen könnten. 11. Systolischer Blutdruck (SBP) > 150 mmHg und diastolischer Blutdruck (DBP) > 90 mmHg. 12. Ruhepuls < 50 oder ≥ 100 Schläge pro Minute. 13. Eine der folgenden Bedingungen im Zusammenhang mit korrigierten QT-Intervallen - Eine verlängerte QTc (QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel [QTcF] oder der Bazett-Formel [QTcB] größer als 450 ms). War QTc beim ersten EKG länger als 450 ms, wurde am selben Tag nach mindestens 30 Minuten ein zweites EKG durchgeführt. War die QTc-Zeit beim zweiten EKG länger als 450 ms, war die Person nicht teilnahmeberechtigt. - Zusätzliche Risikofaktoren für Torsade de pointes in der Anamnese (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Long-QT-Syndrom in der Familienanamnese). 14. Eine der folgenden Bedingungen im Zusammenhang mit Suizidalität - Suizidgedanken mit Absicht, mit oder ohne Plan, beim Screening, d. h. Beantwortung der Fragen vier oder fünf im Abschnitt Suizidgedanken der Screening/Baseline-Version der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) mit „Ja“. - Selbstmordversuch in der Vorgeschichte. 15. Jegliche bekannten Faktoren oder Krankheiten, die die Einhaltung der Behandlung, die Durchführung der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen könnten, wie z. B. Nichteinhaltung von Medikamenten, psychiatrische Erkrankungen oder neurologische Störungen, die sich auf den Schlaf, die motorische Leistung oder die Wahrnehmung auswirken können, einschließlich Parkinson-Krankheit, Prädemenz, Demenz, andere neurodegenerative Erkrankungen und Schlaganfall. 16. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor der ersten Visite. 17. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Arzneimitteln der gleichen Klasse wie die Studienbehandlung oder gegenüber einem der Hilfsstoffe der Studienmedikation oder Zolpidem, einschließlich Myasthenia gravis. 18. Behandlung mit verbotenen auf das zentrale Nervensystem wirkenden Arzneimitteln über fünf Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels (jedoch mindestens zwei Wochen) vor der ersten Visite und bis 24 Stunden nach EOT (Visite 6), einschließlich rezeptfrei erhältlicher Medikamente und pflanzlicher Arzneimittel. 19. KVT innerhalb eines Monats vor der ersten Visite 20. Behandlung mit mäßigen bis starken CYP3A4-Inhibitoren, CYP3A4-Induktoren, empfindlichen CYP3A4-Substraten, P-Glykoprotein 1 (P-gP)-Substraten, Brustkrebsresistenzprotein (BCRP)-Substraten und CYP2B6-Substraten innerhalb einer Woche vor der ersten Visite bis 24 Stunden nach EOT (empfindliche CYP3A4-Substrate, P-gP-Substrate, BCRP-Substrate und CYP2B6-Substrate wurden hinzugefügt). 21. Konsum von Grapefruit oder Grapefruitsaft innerhalb von einer Woche vor der ersten Visite bis 24 Stunden nach dem EOT. 22. Diagnose von Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening oder Unfähigkeit, an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen auf Alkohol zu verzichten. 23. Positiver Drogentest (auf Benzodiazepine, Barbiturate, Cannabinoide, Opiate, Amphetamine oder Kokain) oder Vorhandensein von Alkohol im ausgeatmeten Atem, wie mittels eines Atemalkoholtests festgestellt. 24. Starker Tabakkonsum (≥ zehn Zigaretten pro Tag) und/oder Unfähigkeit, auf das Rauchen zu verzichten (mindestens 14 Stunden in der Nacht). 25. Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 10/h in der ersten PSG-Screening-Nacht gemäß den Kriterien der *American Academy of Sleep Medicine* (AASM). 26. Apnoe- oder Hypopnoe-Ereignis (gemäß AASM-Kriterien, verbunden mit einer Sauerstoffsättigung durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pulsoximetrie (SpO2) < 80 %, in der ersten PSG-Screening-Nacht. 27. Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (engl. *Periodic limb movement with arousal index*, PLMAI) ≥ 10/h bei der ersten PSG-Untersuchungs-Nacht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienorganisation** • Multizentrisch (in 38 Studienzentren) • International durchgeführt in sechs Ländern (Deutschland, Israel, Spanien, Schweden, Ungarn und USA) **Studien-Sponsor** Die geistigen Eigentumsrechte für den Wirkstoff Daridorexant (ACT-541468) gingen am 15. Juni 2017 von Actelion Pharmaceuticals Ltd auf Idorsia Pharmaceuticals Ltd über. Actelion blieb nach diesem Datum der Sponsor dieser Studie, aber es wurden Vereinbarungen getroffen, dass studienbezogene Sponsoraktivitäten später auf Idorsia übertragen und von ihr ausgeführt werden. Wenn daher in dem zugrunde liegenden klinischen Studienbericht (CSR) auf Sponsoraktivitäten Bezug genommen wird, könnten diese entweder von Actelion oder Idorsia durchgeführt worden sein, je nach Zeitpunkt der Aktivität.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionen** Die Studienteilnehmenden wurden nach einem 1:1:1:1:1:1-Randomisierungsschema einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: • Daridorexant (ACT-541468): 5 mg[b] • Daridorexant (ACT-541468): 10 mg[b] • Daridorexant (ACT-541468): 25 mg[b] • Daridorexant (ACT-541468): 50 mg • Placebo: Das zu Daridorexant passende Placebo wurde vom Sponsor in Form von Kapseln geliefert, die mit der Studienmedikation identisch waren und mit denselben Hilfsstoffen, aber ohne Daridorexant formuliert waren. Das zu Zolpidem passende Placebo wurde vom Sponsor in Form von Kapseln geliefert, die mit denselben Placebo-Hilfsstoffen gefüllt waren wie die Zolpidem-Kapseln, aber ohne den Wirkstoff Zolpidem. • Zolpidem wurde vom Sponsor als Zolpidemtartrat in überkapselten Tabletten des handelsüblichen Stilnox® zur einmal täglichen oralen Einnahme bereitgestellt. Jede Kapsel enthielt eine Tablette mit 10 mg Zolpidem und war mit einem Pulver aus Placebo-Hilfsstoffen gefüllt. • Alle Teilnehmenden der Studie, unabhängig vom Behandlungsarm konnten allgemeine Ratschläge zur Schlafhygiene erhalten. **Administration in der Screening-Phase** • Bei der ersten Visite, nach der Unterzeichnung des ICF und vorzugsweise vor allen studienbedingten Verfahren, wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den Teilnehmenden die Möglichkeit gegeben, einen Schlucktest mit zwei Placebo-Kapseln durchzuführen, wenn Bedenken hinsichtlich der Fähigkeit, die Studienbehandlung zu schlucken, geäußert worden waren. Der Test wurde unter der Aufsicht der Prüfpersonen vor Ort durchgeführt und in den Studienakten dokumentiert. • Bei der zweiten Visite wurden zwei Kapseln des zu Daridorexant passenden Placebos in der Prüfstelle eingenommen. Die Kapseln wurden am Abend jeder der beiden PSG-Nächte etwa 30 Minuten vor dem Schlafengehen (= gewohnte Schlafenszeit ± fünf Minuten) eingenommen. **Administration in der Behandlungsphase** • Während der doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Teilnehmenden einmal täglich zwei Kapseln oral: - Daridorexant 5 mg[b]: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [1 (5 mg)]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebokapseln [1] - Daridorexant 10 mg[b]: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [1 (10 mg)]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebokapseln [1] - Daridorexant 25 mg[b]: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [1 (25 mg)]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebokapseln [1] - Daridorexant 50 mg: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [2 (25 mg)]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebo-Kapseln [0] - Placebo: Anzahl (und Dosisstärke) der Daridorexant-Kapseln [0]; Anzahl der zu Daridorexant passenden Placebo-Kapseln [2] - Zolpidem: Anzahl der überkapselten Zolpidem 10 mg Kapseln [1]; Anzahl der zu überkapseltem Zolpidem passenden Placebo-Kapseln [1]. • Am Abend einer PSG-Nacht (Visite 3, Visite 4 und Visite 5) wurden die Kapseln etwa 30 Minuten vor dem Ausschalten des Lichts (= gewohnte Schlafenszeit ± fünf Minuten) vor Ort eingenommen. Zu Hause (von Tag 3 bis Tag 14 und von Tag 17 bis Tag 27) wurden die Kapseln zur Schlafenszeit eingenommen. • Während der Auslaufphase (engl. *run-out-period*) wurden am Abend der PSG-Nacht bei Visite 6 etwa 30 Minuten vor dem Ausschalten des Lichts (= gewohnte Schlafenszeit ± fünf Minuten) zwei zu Daridorexant passende Placebo-Kapseln eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaflatenz (LPS). <u>Aufrechterhaltung des Schlafs wie klinisch gemessen:</u> • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die absolute Veränderung der mittels PSG klinisch ermittelten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) (Minuten) von Baseline [Baseline war der Mittelwert der beiden PSG-Nächte während der Einführungsphase (zweite Visite)] bis zu den Tagen 1 und 2 [Tag 1 und Tag 2 war der Mittelwert der entsprechenden beiden PSG-Behandlungsnächte (dritte Visite)]. • WASO ist hierbei die Zeit (Minuten), die nach Beginn des Dauerschlafs bis zum Einschalten des Lichts wach verbracht wurde, wie klinisch durch PSG bestimmt. • Die PSG wurde für 960 Epochen von 30 Sekunden (d. h. über einen Zeitraum von acht Stunden) vom Ausschalten des Lichts bis zum Einschalten des Lichts aufgezeichnet. Die PSG-Aufzeichnungen wurden zentral von unabhängigen Bewertenden ausgewertet. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind die empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) und die klinisch mittels PSG bestimmte Einschlaflatenz (LPS) und der empfundene verzögerte Schlafbeginn (sLSO). <u>Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO)</u> • Absolute Veränderung von Baseline [Baseline war der Mittelwert der Screening-Schlaftagebucheinträge zu Hause zwischen Visite 2 und Visite 3 über sieben aufeinanderfolgende Tage] zu Woche 4 [Woche 4 war der Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen zu Hause über die sieben aufeinanderfolgenden Tage unmittelbar vor der PSG bei Visite 5] im mittleren sWASO. sWASO war definiert als die im Schlaftagebuch angegebene Zeit (in Minuten), die nach Einsetzen des Schlafes wach verbracht wurde. <u>Einschlaflatenz (LPS, klinisch erhoben)</u> • Absolute Veränderung der mittleren Einschlaflatenz (LPS) von Baseline [Baseline war der Mittelwert der beiden PSG-Nächte während des Einführungszeitraums (Visite 2)] zum ersten und zweiten Tag [die Werte von Tag 1 und 2 bildeten den Mittelwert der entsprechenden beiden PSG-Behandlungsnächte (Visite 3)]. • LPS war die Zeit (Minuten) vom Beginn der PSG-Aufzeichnung (Licht aus) bis zum Beginn der ersten kontinuierlichen 20 Epochen der PSG-Aufzeichnung (d. h.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10 Minuten), die als nicht wach gewertet wurden, d. h. Epochen der PSG-Aufzeichnung, die entweder als Schlafstadium eins (S1), Schlafstadium zwei (S2), Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf [SWS]) oder REM gewertet wurden, wie durch PSG bestimmt. <u>Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO, patientenberichtet)</u> • Absolute Veränderung von Baseline [Baseline war der Mittelwert der Screening-SDQ-Einträge zu Hause zwischen Visite 2 und Visite 3 über sieben aufeinanderfolgende Tage] bis zur vierten Woche [Die vierte Woche war der Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen zu Hause über die sieben aufeinanderfolgenden Tage unmittelbar vor der PSG bei Visite 5] im mittleren LSO. **Andere Wirksamkeitsendpunkte** Andere Endpunkte bezogen sich auf verschiedene klinische (durch PSG bestimmte) und/oder patientenberichtete (mittels SDQ erhobene) Bewertungen der Aufrechterhaltung des Schlafs, des Einschlafens, der Gesamtschlafdauer, der Schlafqualität, der Schlafarchitektur, der Schlafkontinuität, der Schlafeffizienz und der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, wie unten dargestellt. Für jede Variable wurden in der Analyse mehrere Aspekte berücksichtigt, insbesondere die absoluten Veränderungen gegenüber der Baseline zu verschiedenen Zeitpunkten. • Klinisch gemessene und empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn: - WASO im Laufe der Zeit (nach Stunden und nach Vierteln der Nacht); - sWASO. • Klinisch gemessene Einschlaflatenz und empfundener verzögerter Schlafbeginn: - LPS; - sLSO. • Klinisch gemessene und empfundene Gesamtschlafdauer: - TST (definiert als die tatsächliche Schlafzeit [Minuten], d. h. die Zeit in Epochen, die als nicht wach gewertet wurden, wie durch PSG bestimmt); - empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) (definiert als selbstberichtete Zeit [Minuten], die schlafend verbracht wurde). • Schlafqualität, ermittelt anhand auf der visuellen Analogskala (VAS) des SDQ seitens der patientenberichteten Werte. • Schlafarchitektur: - Dauer und Prozentsatz der TST in jedem Schlafstadium (S1, S2, SWS und REM); - Latenzzeit für jedes Schlafstadium. • Klinisch gemessene und empfundene Schlafkontinuität:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anzahl der Verschiebungen von S2, SWS oder REM zu S1 oder wach; - Wachzeit während des Schlafs (definiert als die Zeit [Minuten], die in als wach bewerteten Epochen zwischen LPS und der letzten nicht bewerteten Epoche verbracht wurde); - Anzahl der Aufwachvorgänge (definiert als die Anzahl der Aufwachvorgänge zwischen der ersten Epoche und der letzten Epoche, die nicht als wach gewertet wurde, wie durch PSG gemessen); - Patientenberichtete Anzahl von Aufwachvorgängen. • Schlafeffizienz (definiert als 100 × [TST / Zeit im Bett]) • Schwere der Insomie (ISI-Wert, diagnostisches Instrument) • Leistung am nächsten Tag, wie mittels VAS des SDQs erhoben [Morgendliche Schläfrigkeit, Wachheit am Tag und Tagesaktivität, in (mm)]. **Pharmakokinetische Endpunkte** • Plasmakonzentration von Daridorexant (und Metaboliten) etwa neun bis zehn Stunden nach der Verabreichung bei Visite 3, 4 und 5. **Sicherheitsendpunkte** • Mit der Behandlung einhergehende UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) (d. h., die ab dem Tag der ersten Dosis der doppelblinden Studienbehandlung bis zum Ende der Studie (engl. *end of study*, EOS) auftreten). • UEs, die zu einem vorzeitigen Abbruch der doppelblinden Studienbehandlung führten. • Mit der Behandlung einhergehende AESIs nach Entscheidung des unabhängigen Sicherheitskommittees (ISB) der Studie: - Narkolepsie-ähnliche Ereignisse (z. B. übermäßige Tagesmüdigkeit, Kataplexie) - Unerwünschte und unangemessene Verhaltensauffälligkeiten, die überwiegend aus dem Schlaf heraus auftreten (sog. Parasomnien, engl. c*omplex sleep behaviors events*) - Selbstmordgedanken und/oder selbstmörderische Verhaltensweisen. • Veränderung der Vitalparameter (SBP, DBP, Pulsfrequenz und Körpertemperatur) vom Ausgangswert (Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 2, Run-in-Periode) bis zum letzten Wert während der doppelblinden Studienbehandlung. • Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert (erste Visite) bis zum letzten Wert während der doppelblinden Studienbehandlung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auffälligkeiten im EKG während der doppelblinden Behandlungsphase. • Veränderung der EKG-Parameter vom Ausgangswert (zweite Visite, zweiter Morgen) bis zum letzten Wert während der doppelblinden Studienbehandlung. • Mit der Behandlung einhergehende, ausgeprägte auffällige Laborparameter. • Veränderung vom Ausgangswert (zweite Visite, zweiter Morgen) bis zum letzten Wert in der Doppelblindphase bei den Laborwerten. • Rebound-Insomnie [Veränderung vom Ausgangswert (schlechtester Wert einer der PSG-Nächte bei Visite 2) bis zum Morgen der sechsten Visite in WASO, TST und LPS]. • Entzugssymptome: - Veränderung des BWSQ von Visite 5 (zweiter Morgen) zu Visite 6 (Morgen). - UEs und Auffälligkeiten im EKG während der Entwöhnungsphase (zwischen Visite 5 und Visite 6). • Veränderung vom Ausgangswert (Mittelwert der beiden PSG-Nächte bei Visite 2, Einführungsphase) zum Mittelwert der beiden PSG-Nächte bei Visite 3 (Tage eins und zwei), Visite 4 (Tage 15&16) und Visite 5 (Tage 28&29) in: - Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST), morgens, 30-60 Minuten nach dem Einschalten der Beleuchtung; - Invaliditätsskala nach Sheehan (SDS, engl. *Sheehan Disability Scale*), durchgeführt am Morgen, 30-60 Minuten nach dem Einschalten der Beleuchtung; - Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden (engl. *Karolinska Sleepiness Scale*, KSS), durchgeführt am Morgen, 30-60 Minuten nach dem Einschalten der Beleuchtung. • Veränderung des C-SSRS vom Ausgangswert (zweite Visite am zweiten Morgen) bis zum schlechtesten Wert während der doppelblinden Studienbehandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vor Beginn der Studie beantragte das unabhängige Sicherheitskommittee (ISB) der Studie eine Änderung der Kategorien der AESIs. Auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkommittees (engl. *Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) und ebenfalls vor Beginn der Studie wurden die Methoden zur Identifizierung potenzieller AESI für die Beurteilung (wie in der ISB-Charta beschrieben) wie folgt geändert: Zusätzlich zu den Fällen, die von den ärztlichen Fachpersonen als AESI eingestuft wurden, wurden Fälle auf der Grundlage von vordefinierten *preferred terms* (PT) zur Beurteilung identifiziert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das IDMC führte während der Durchführung der Studie fünf unverblindete Datenüberprüfungen durch und empfahl nach jeder Überprüfung die unveränderte Fortsetzung der Studie.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	300 Studienteilnehmende (50 pro Doppelblind-Behandlungsgruppe) waren geplant. Unter der Annahme, dass die maximale mittlere Verringerung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) vom Ausgangswert bis zu den Tagen 1 und 2 mit einer Daridorexant-Dosis 25 Minuten länger war als mit Placebo (Standardabweichung [SD] = 40 Minuten), wobei die Werte von 8 % der teilnehmenden Personen nicht für die Analyse zur Verfügung standen, lieferte eine Gesamtstichprobengröße von etwa 250 (d. h. 50 Studienteilnehmende pro Arm, die im Verhältnis 1:1:1:1:1 zugeteilt wurden) eine Aussagekraft von 89-92 %, um die Nullhypothese zurückzuweisen. Zusätzlich zu den Studienteilnehmenden, die randomisiert Daridorexant und Placebo erhielten, wurden 50 Studienteilnehmende nach dem Zufallsprinzip dem Zolpidem-Arm zugewiesen. Diese Stichprobengröße bot eine Aussagekraft von 80 %, um einen Unterschied in der durchschnittlichen Verringerung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn von der Baseline bis zu den Tagen 1 und 2 von 23 Minuten im Vergleich zu Placebo (50 Studienteilnehmende ohne Dropout) bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % eines unabhängigen t-Tests mit zwei Stichproben und unter der Annahme einer gemeinsamen SD von 40 Minuten festzustellen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurde keine formelle Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt, um zu entscheiden, ob die Studie vorzeitig abgebrochen (oder modifiziert) werden sollte (d. h. es wurden keine Hypothesentests ad interim durchgeführt). Das unabhängige Datenkontrollkommittee (IDMC) führte unverblindete Überprüfungen der Studiendaten durch. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurden für den verblindeten Teil der Analysen vom Sponsor und für den unverblindeten Teil von einem unabhängigen statistischen Analysezentrum zur Verfügung gestellt. **Vorzeitiger Studienausschluss oder Studienabbruch** Die Entscheidung, die Studienbehandlung vorzeitig abzubrechen, konnte von der/dem Studienteilnehmenden, von den ärztlichen Fachpersonen oder von Mitarbeitenden des Sponsors getroffen werden. Der Hauptgrund für den Abbruch wurde im elektronischen Fall Berichtsformular (engl. *electronic Case Report Form*, eCRF) und in den Krankenakten des/der Studienteilnehmenden dokumentiert, und es wurde angegeben, ob der Abbruch der Studienbehandlung die Entscheidung der Studienteilnehmenden, der ärztlichen Fachpersonen oder des Sponsors war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnehmende hatten das Recht, die Studienbehandlung jederzeit ohne Begründung vorzeitig abzubrechen, indem sie entweder nur die Studienbehandlung abbrachen oder sich von jeder weiteren Teilnahme an der Studie zurückzogen (d. h. vorzeitiger Abbruch der Studie). Obwohl Teilnehmende nicht verpflichtet waren, Gründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung oder der Studie anzugeben, wurde der ärztlichen Fachperson empfohlen, sich in angemessener Weise zu bemühen, den Grund/die Gründe zu ermitteln, wobei die Rechte der Teilnehmenden in vollem Umfang zu respektieren sind. Die ärztliche Fachperson war verpflichtet, die Studienbehandlung für eine bestimmte teilnehmende Person abzubrechen, wenn die ärztliche Prüfperson der Meinung war, dass eine weitere Verabreichung dem Wohl des Studienteilnehmenden zuwiderlaufen würde. **Studienspezifische Kriterien für den Abbruch der Studie / Studienbehandlung** • Abbruch auf Grund von UEs: Am zweiten Morgen von Visite 3 und Visite 4 besprach die ärztliche Fachperson mit dem/der Studienteilnehmenden die Ergebnisse der Sicherheitsbewertung nach den beiden PSG-Nächten und bewertete das Vorhandensein von Anzeichen oder Symptomen einer möglichen Restwirkung am nächsten Tag oder einem anderen UE, das die/der Studienteilnehmende erlebt haben könnte. Falls es Anzeichen für eine Restwirkung am nächsten Tag oder anderen UEs gab, bewertete die ärztliche Fachperson, ob die Fortsetzung der Behandlung zu Hause mit der Lebensweise der teilnehmenden Person vereinbar war und die Sicherheit derselben nicht beeinträchtigte. Es lag in der Verantwortung der ärztlichen Fachperson, zu entscheiden, ob es für die teilnehmende Person sicher war, das Zentrum zu verlassen und an der Studie weiter teilzunehmen. • Abbruch auf Grund von Schwangerschaft: Wurde eine Studienteilnehmerin während der Studienbehandlung schwanger, musste die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen werden. Die ärztliche Fachperson sollte die Studienteilnehmerin beraten und die Risiken einer Fortsetzung der Schwangerschaft sowie die möglichen Auswirkungen auf den Fötus besprechen. • Studienteilnehmerinnen, die an der Studie teilnahmen und während der Studie schwanger werden wollten, mussten die Studienbehandlung abbrechen und mindestens einen Monat lang verhüten. • Lost-to-follow-up: Studienteilnehmende galten als „lost-to-follow-up“, wenn alle Versuche, mit der Person in Kontakt zu treten (einschließlich mindestens drei Telefonanrufe und ein Einschreiben), fehlschlugen. Alle Versuche, mit den Studienteilnehmenden Kontakt aufzunehmen, wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dokumentiert, und die Informationen über den Lost-to-follow-up wurden in den das eCRF eingegeben. • Tod. Studienteilnehmende, die die Doppelblind-Studienbehandlung vorzeitig abbrachen oder die während der Auslaufphase keine Einzelblind-Studienbehandlung einnahmen, galten nicht als aus der Studie ausgeschieden und wurden bis zum EOS weiterverfolgt, sofern die Zustimmung der/des Studienteilnehmende zu dieser eingeschränkten Studienteilnahme nicht zurückgezogen worden war. Studienteilnehmende, die die doppelblinde Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, wurden gebeten, innerhalb einer Woche nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung zu einer Visite zurückzukehren und sich bereit zu erklären, mindestens 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung zu einer Sicherheitsbeobachtung gerufen zu werden. Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen und ihre Zustimmung zur Teilnahme an weiteren Studienuntersuchungen zurückzogen, wurden als lost-to-follow-up betrachtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde über ein interaktives Web-Response-System erstellt und streng vertraulich behandelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1:1:1:1:1-Zuteilungsverhältnis zu oralen Fixdosen von ACT-541468 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, Placebo oder Zolpidem 10 mg. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die vollständigen Randomisierungsinformationen wurden erst nach Schließung der Datenbank in Übereinstimmung mit den Standardarbeitsanweisungen (SOP) des Sponsors für die Datenanalyse zur Verfügung gestellt. Ein unabhängiges statistisches Analysezentrum, das nicht anderweitig an der Planung, Durchführung und Analyse der Studie beteiligt war, hatte Zugang zum Randomisierungscode, um unverblindete Berichte zur Überprüfung durch das IDMC zu erstellen (für IDMC-Überprüfungssitzungen im Verlauf der Studie). Der Randomisierungscode wurde dem unabhängigen statistischen Analysezentrum gemäß den SOPs des Sponsors zur Verfügung gestellt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von einem unabhängigen Auftragsforschungsinstitut (engl. c*ontract research organization*, CRO) erstellt und streng vertraulich behandelt. Jedem Studienzentrum wurde eine eindeutige Standortnummer zugewiesen, und jede teilnehmende Person erhielt eine eindeutige Patientennummer, die sie während der gesamten Studie identifizierte. Bei Visite 1, nachdem das ICF vollständig unterzeichnet worden war, setzte sich die ärztliche Fachperson/beauftragte Person mit dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interactive Response Technology (IRT)-System in Verbindung, um der teilnehmenden Person eine Patientennummer zuzuweisen. Zu Visite 2 (Tage -14 bis -6) und zum Auslaufen von Visite 6 (Tag 30) erhielten die Teilnehmenden eine einfach verblindete Placebobehandlung. Bei der Randomisierung (Visite 3, Tag 1) setzte sich die ärztliche Fachperson/beauftragte Person, nachdem sie sich vergewissert hatte, dass die teilnehmende Person alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte, mit dem IRT-System in Verbindung, um die teilnehmende Person zu randomisieren. Das IRT-System wies den Studienteilnehmenden eine Randomisierungsnummer zu und ordnete der Randomisierungsnummer die Nummer des Behandlungskits zu, die dem durch die Randomisierungsliste zugewiesenen Behandlungsarm entsprach.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Verblindung in der Anlauf- (run-in) und Auslaufphase (run-out)** Bei der zweiten und sechsten Visite wurde die Placebobehandlung einfach verblindet verabreicht. Die Teilnehmenden blieben mindestens bis zum Abschluss der Studie hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Die ärztliche Fachperson und das Studienpersonal, das Personal des Sponsors und die an der Durchführung der Studie beteiligten CROs waren hinsichtlich der Behandlung nicht verblindet. a) verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet **Verblindung in der Behandlungsphase** Von Visite 3 bis zum Ende der doppeltverblindeten Behandlungsphase wurde die Studie doppeltverblindet durchgeführt. Die Teilnehmenden, die ärztliche Fachperson und das Studienpersonal, das Personal des Sponsors und die an der Durchführung der Studie beteiligten CROs blieben gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Der Clinical Trial Supplies Manager überwachte die Lagerbestände in Zusammenarbeit mit dem Studienteam auf der Grundlage der Rekrutierungsdaten. Die Lagerbestände der Prüfzentren wurden entsprechend den Einstellungen im IRT-System gepflegt. Bis zur Aufhebung der Verblindung für die endgültige Datenanalyse wurde die Randomisierungsliste streng vertraulich behandelt und war nur der Abteilung Global Quality Management des Sponsors, der Clinical Trials Supplies Group des Sponsors und dem Independent Statistical Analysis Center zugänglich, die nicht an der Durchführung der Studie beteiligt waren. Die Studienbehandlung, die aktive Vergleichsbehandlung und die entsprechenden Placebos waren nicht voneinander zu unterscheiden, und alle Testkits waren auf die gleiche Weise verpackt. a) verblindet b) verblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen, Anzahl der Kapseln und Einnahmezeit von Daridorexant (Studienbehandlung), Zolpidem und Placebo (Vergleichsbehandlungen)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn, WASO)** Zur Bewertung der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Daridorexant in Bezug auf die Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn gegenüber dem Ausgangswert wurde in dieser Studie die verallgemeinerte MCP-Mod-Methode angewandt. Der MCP-Mod-Ansatz kombinierte ein Mehrfachvergleichsverfahren (MCP) zur Bewertung der Wirksamkeit von Daridorexant gegenüber Placebo mit einem anschließenden Modellierungsschritt, um die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu charakterisieren und eine Dosis (oder einen Dosisbereich) zu ermitteln, die Anzeichen einer klinisch relevanten Wirkung zeigte. Die Nullhypothese des Fehlens einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn gegenüber der Baseline wurde auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % gegen die Alternativhypothese des Vorhandenseins einer Dosis-Wirkung getestet. Vier vordefinierte Dosis-Wirkungs-Modelle (ein lineares und drei Modelle mit maximum effect [E_{max}]), die möglicherweise die zugrundeliegende Form der Dosis-Wirkung darstellen könnten, wurden in Betracht gezogen. Für jedes vordefinierte Dosis-Wirkungs-Modell wurde die Nullhypothese mit Hilfe einer Reihe von Mehrfachkontrasttests gegen die zweiseitige Alternative getestet (MCP-Schritt). Die Analyse sollte nur dann mit dem Mod-Step fortgesetzt werden, wenn ein statistisch signifikantes Dosis-Wirkungs-Signal festgestellt wurde, d. h., wenn die Nullhypothese für jedes der in Frage kommenden Dosis-Wirkungs-Modelle verworfen wurde (angepasster zweiseitiger p-Wert < 0,05). In der Modellierungsphase wurde ein Modell der Kovarianzanalyse (ANCOVA) (Modell der ersten Stufe) verwendet, um die mittleren Schätzungen der least squares (LS) für jede Daridorexant-Dosisstufe und Placebo sowie die zugehörige Varianz-Kovarianz zu berechnen. Die Veränderung der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn gegenüber Baseline wurde mit einem festen Effekt für die Behandlungsgruppe (Placebo und jede Daridorexant-Dosisstufe), einem zusätzlichen festen Effekt für das Geschlecht und einer linearen Steigung zur Anpassung an die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn bei Studienbeginn modelliert. Die im MCP-Schritt identifizierten statistisch signifikanten Dosis-Wirkungs-Modelle wurden an die LS-Mittelwertschätzungen und die zugehörige Varianz-Kovarianz angepasst, die aus dem ANCOVA-Modell gewonnen wurden. Das am besten passende Dosis-Wirkungs-Modell (E_{max} oder linear) wurde auf der Grundlage des Akaike-Informationskriteriums (kleiner ist besser) ausgewählt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum besseren Verständnis der mit dem gewählten Dosis-Wirkungs-Modell verbundenen Genauigkeit/Variation wurden die interessierenden Parameter mithilfe einer nichtparametrischen Bootstrap-Technik abgeleitet. Beispielsweise wurde das gewählte Dosis-Wirkungs-Modell zur Schätzung der Zieldosis verwendet, die als die niedrigste Dosisstärke innerhalb des untersuchten Dosisbereichs (0 mg bis 50 mg) definiert ist, die eine klinisch bedeutsame Wirkung (d. h. 15 Minuten besser als der vorhergesagte Mittelwert von Placebo) und eine statistisch signifikante Wirkung (d. h. unteres 95 %-Konfidenzintervall des vorhergesagten Mittelwerts bei der Zieldosis > beobachteter Mittelwert von Placebo). Der primäre Endpunkt wurde anhand des modifizierten FAS analysiert. Dieses umfasste alle Studienteilnehmende aus dem FAS (alle randomisierten Studienteilnehmende, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung erhielten), und die mindestens eine WASO-Bewertung zu Studienbeginn und an den Tagen 1 und 2 hatten. **Analyse der sekundären Endpunkte** Die Analyse der weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurde in dem FAS durchgeführt. SDQ-Daten, die auf den Nächten im Schlaflabor beruhen (d. h. den Morgen nach einer PSG-Nacht), wurden von der Berechnung der wöchentlichen Durchschnittswerte der patientenberichteten Endpunkte ausgeschlossen. Für Endpunkte, die auf klinischen Bewertungen beruhen (z. B. WASO, LPS und TST, bestimmt durch PSG), mussten die Studienteilnehmenden mindestens einen Wert zu einem bestimmten Zeitpunkt (z. B. Tag 1 und Tag 2) aufweisen, um einen Mittelwert zu berechnen. Andernfalls wurde der Mittelwert für diesen Zeitpunkt als fehlend betrachtet. Für Endpunkte, die auf Patientenberichten beruhen (z. B. sWASO, sLSO, sTST und Schlafqualität), waren für die Berechnung eines Wochenmittelwerts Daten von mindestens drei Tagen in jeder Woche erforderlich. Andernfalls wurde der Mittelwert für diese Woche als fehlend betrachtet. Die Wirkung der Daridorexant-Behandlung im Vergleich zu Placebo auf die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im Laufe der Zeit (d. h. wiederholte Messungen) in WASO, sWASO, LPS und sLSO (separat) wurde durch die Anpassung eines linear mixed model geschätzt, das für die Baseline angepasst wurde, wobei die Behandlungsgruppe, der Zeitpunkt, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe sowie Zeitpunkt und das Geschlecht als feste Effekte und der Studienteilnehmenden als Zufallseffekt verwendet wurden. Es wurde eine zusammengesetzte symmetrische Struktur verwendet, da davon ausgegangen wurde, dass die Korrelation der Veränderungen vom Ausgangswert über die Zeit konstant und für jede Behandlungsgruppe ähnlich ist. Die Anzahl (%) der Studienteilnehmenden mit einer Verringerung des ISI-Werts um ≥ 6 Punkte wurde tabellarisch erfasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit Alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienbehandlung erhalten hatten, wurden in das Sicherheits-Analyseset aufgenommen. Die Analysen der Rebound-Insomnie und der Entzugssymptome wurden bei der Untergruppe der Studienteilnehmenden durchgeführt, die in der Auslaufphase eine Dosis der einfach verblindeten Placebobehandlung erhielten. UEs wurden mit MedDRA Version 19.0 kodiert. Alle UEs wurden aufgelistet, ebenso wie alle Todesfälle mit Angabe der Todesursache. Darüber hinaus wurden separate Auflistungen für UEs, die zum Abbruch der doppelblinden Studienbehandlung führten, sowie SUEs durchgeführt. Mit der Behandlung einhergehende AESIs wurden sowohl nach Angabe der ärztlichen Fachperson als auch nach Beurteilung durch einen ISB zusammengefasst. Studienteilnehmende, bei denen mehrere Intensitäten für ein UE gemeldet wurden, wurden unter der maximalen Intensität zusammengefasst, die für das Ereignis aufgezeichnet wurde. Studienteilnehmende, bei denen ein UE mehrfach auftrat, wurden nur einmal in der UE-Kategorie (z. B. *system organ class* (SOC), PT) aufgelistet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Unterstützende Analysen und Subgruppenanalysen** Unterstützende Analysen/Sensitivitätsanalysen wurden unter Verwendung des Per-Protocol-Analysesets unter Verwendung desselben ANCOVA-Modells mit zusätzlichen Faktoren für Region, Ethnizität und Alter und unter Verwendung des einstufigen Dunnett-Verfahrens durchgeführt. In einer explorativen Analyse wurde Zolpidem separat mit Placebo verglichen, wobei ein ANCOVA-Modell mit einem Faktor für die Behandlungsgruppe (Placebo oder aktiver Komparator) und einer Kovariate für den mittleren WASO-Grundwert und das Geschlecht verwendet wurde. **Post-hoc-Analysen** Eine grafische Darstellung der durchschnittlichen Veränderung des WASO-Wertes zwischen dem Ausgangswert und den Tagen 1 und 2 nach Viertel der Nacht wurde post-hoc hinzugefügt. Im Rahmen der Erstellung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung von Daridorexant wurden gemäß IQWiG-Methoden weitere Analysen durchgeführt, welche im Modulkapitel 4.2.5.2 dargestellt werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 38.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) **Anzahl aller randomisierten Teilnehmenden: n = 360** • Placebo: n = 60 • Daridorexant 5 mg[b]: n = 60

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• Daridorexant 10 mg[b]: n = 59 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 60 • Daridorexant 50 mg: n = 61 • Zolpidem: n = 60 b) **Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 359** • Placebo: n = 60 • Daridorexant 5 mg[b]: n = 60 • Daridorexant 10 mg[b]: n = 58 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 60 • Daridorexant 50 mg: n = 61 • Zolpidem: n = 60 c) **Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 359** • Placebo: n = 60 • Daridorexant 5 mg[b]: n = 60 • Daridorexant 10 mg[b]: n = 58 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 60 • Daridorexant 50 mg: n = 61 • Zolpidem: n = 60
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbruch vor der Behandlungsphase** Alle randomisierten Studienteilnehmenden erhielten eine doppelblinde Studienbehandlung, mit Ausnahme von einer/m Studienteilnehmenden in der 10-mg[b]-Dosisgruppe von Daridorexant, der/die die Studie vor Beginn der doppelblinden Studienbehandlung abbrach, und zwar aus dem Grund „andere: irrtümlich randomisiert“. **Abbruch der Studienbehandlung während der Behandlungsphase** Von den 359 Studienteilnehmenden, die eine doppelblinde Studienbehandlung erhielten, brachen 14 Studienteilnehmende (14/359, 3,9 %) die doppelblinde Studienbehandlung vorzeitig ab. Bei vier Studienteilnehmenden war dies auf UEs zurückzuführen: • zwei Studienteilnehmende, die 10 mg[b] Daridorexant erhielten, • ein/e Studienteilnehmende, die/der 50 mg Daridorexant erhielt und • ein/e Studienteilnehmende, die/der 10 mg Zolpidem erhielt. Sieben Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung aus „anderen“ Gründen ab: • Rücknahme der Einwilligung, zwei Studienteilnehmende, • Studienteilnehmende irrtümlich randomisiert / Randomisierungskriterien nicht erfüllt, vier Studienteilnehmende und • Änderung im Arbeitsplan der/des Studienteilnehmenden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Darüber hinaus brachen drei Studienteilnehmende die doppelblinde Studienbehandlung ohne Angabe von Gründen ab. Gemäß dem Protokollverfahren erhielten die 14 Studienteilnehmenden, die die doppelblinde Studienbehandlung abbrachen, keine einfach verblindete Auslaufbehandlung. Darüber hinaus erhielten sechs Studienteilnehmende (5 mg[b] Daridorexant, drei Studienteilnehmende; 10 mg[b] Daridorexant, ein/eine Studienteilnehmende, der die fünfte Visite [wie oben beschrieben] nicht wahrgenommen hat; 10 mg Zolpidem, zwei Studienteilnehmende), die die doppelblinde Studienbehandlung abgeschlossen hatten, nicht die einfach verblindete Auslaufbehandlung. **Studienabbrüche** 4 der Studienteilnehmenden, die die doppelblinde Studienbehandlung abbrachen, brachen auch die Studie ab. Ein/e Studienteilnehmende, der mit 10 mg[b] Daridorexant behandelt wurde, kehrte zur fünften Visite nicht mehr in das Prüfzentrum zurück. Die/der Studienteilnehmende wurde gemäß Protokoll als abgeschlossen betrachtet (kein vorzeitiger Abbruch der Doppelblind-Studienbehandlung), wurde jedoch nicht als " Studienteilnehmende, die/der in den letzten PSG-Behandlungsnächten (doppelblind) behandelt wurde" erfasst. Die/der Studienteilnehmende wurde nicht im Rahmen der einfach verblindeten Auslaufphase der Studie behandelt, sondern erhielt das 30-Tage-Follow-up-Telefonat. 9 Studienteilnehmende brachen die Studie vorzeitig ab: Ein/e Studienteilnehmende, der Zolpidem erhielt, brach die Studie aufgrund einer unerwünschten Wirkung ab (diese/r Studienteilnehmende brach die Doppelblindbehandlung ab, bevor er die Studie abbrach, wie oben beschrieben); 4 Studienteilnehmende brachen die Studie ohne Angabe von Gründen oder aus „anderen“ Gründen ab (3 von ihnen hatten die Studienbehandlung abgebrochen, wie oben beschrieben); ein/e Studienteilnehmende in der 10-mgb-Daridorexant-Dosisgruppe brach die Studie ab, bevor er die Doppelblindstudienbehandlung erhielt, und zwar aus dem Grund „andere: irrtümlich randomisiert“; 3 Studienteilnehmende konnten nicht weiter verfolgt werden (lost to follow-up). Die 351 randomisierten Studienteilnehmende, die die Studie nicht vorzeitig abbrachen, wurden nach 30 Tagen telefonisch kontaktiert.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Allgemeine Angaben zum Studienzeitraum** • Beginn der Studie (Rekrutierung): Oktober 2013 • Erste Patientenaufnahme: 06. Januar 2014 • Studienende: 28. März 2018 **Studiendauer** Auf eine Screening-Phase von 14 bis 28 Tagen, einschließlich einer einfach verblindeten Einführungsphase, folgte eine 29 ± zweitägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach verblindete Placebo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase von einem Tag und eine 30 + siebentägige Sicherheitsbeobachtungsphase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

b: In der Studie AC-078A201 wurden mehrere Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppen mit 5 mg, 10 mg und 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

Abkürzungen

AASM: Amerikanische Akademie für Schlafmedizin (engl. American Academy of Sleep Medicine); AESI: Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (engl. adverse event of special interest); AHI: Apnoe/Hypopnoe-Index; ALT: Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRP: Brustkrebsresistenzprotein; BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best Supportive Care; BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; CSR: klinischer Studienbericht (engl. clinical study report); CRO: Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract research organization); C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und - verhalten der Columbia Universität (engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale); DBP: diastolischer Blutdruck; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); eCRF: elektronische Studienakte (engl. electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EOS: Ende der Studie (engl. end of study); EOT: Ende der Behandlung (engl. End of Therapy); FAS: Full analysis set; FDA: US-amerikanische Food and Drug Administration; ICF: Formular für die Erfassung der Einwilligung zur Studienteilnahme nach Aufklärung durch die ärztliche Fachperson; IDMC: unabhängiges Datenkontrollkommittee (engl. Independent Data Monitoring Committee); IMPD: Dossier für das Prüfpräparat (engl. Investigational Medicinal Product Dossier); IRT: Interactive Response Technology; ISB: unabhängiges Sicherheitskommittee der Studie (engl. Independent Safety Board: ISB); ISI: Insomnia Severity Index; KSS: Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden (engl. Karolinska Sleepiness Scale); KVT: kognitive Verhaltenstherapie (engl. cognitive behavioral therapy); LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); LS: least squares; MCP: Mehrfachvergleichsverfahren; PLMAI: Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (engl. Periodic limb movement with arousal index); PSG: Polysomnographie; PT: bevorzugter Begriff (preferred term); QTc: QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz; QTcB: QT-Intervall korrigiert nach der Bazett-Formel; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel; REM: Rapid eye movement; S1: Schlafstadium eins; S2: Schlafstadium zwei; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); SWS: Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

a: Patient, der bei der letzten Doppelblindbehandlung behandelt wurde (PSG-Nächte); b: 1 Patient kehrte nicht zur letzten Doppelblindbehandlung zurück (PSG-Nächte); c: Patient schloss das 30-Tage-Follow-up-Telefonat ab; d: Patient brach die Studie vor Erhalt der Doppelblindbehandlung ab.

PSG: Polysomnographie; UE: unerwünschtes Ereignis

Abbildung 38: Flow-Chart Studie AC-078A201

Tabelle 4-340 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziel** Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von 25 mg[b] und 50 mg Daridorexant auf objektive Schlafparameter bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung. Das sekundäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von 25 mg[b] und 50 mg Daridorexant auf subjektive Schlafparameter und die Tagesaktivität bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung. Ein weiteres Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung während der Behandlung und nach Absetzen der Studienmedikation. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden lediglich die Studienergebnisse für die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant berichtet. **Hypothese** Mindestens eine Dosis von Daridorexant ist gut verträglich und wirksam in Bezug auf die Förderung des Einschlafens und/oder der Aufrechterhaltung des Schlafs, der Verlängerung der Gesamtschlafdauer und der Verbesserung der Leistungsfähigkeit am Tag, ohne Residualwirkung am nächsten Morgen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurde an 51 Standorten in 7 Ländern durchgeführt. Erwachsene (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit Chronischer Insomnischer Störung wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert, um entweder 25 mg[b] oder 50 mg Daridorexant oder Optimierte Versorgung (Placebo) jeden Abend 3 Monate lang zu erhalten. Die Zuordnung zu der Behandlung wurde nach Alter in 2 Kategorien stratifiziert: < 65 und ≥ 65 Jahre. Es war geplant, dass etwa 40 % der Studienteilnehmenden ältere Menschen (≥ 65 Jahre) sein würden, wobei etwa 5 % dieser älteren Studienteilnehmenden über 75 Jahre alt sein sollten. Die Studienteilnehmenden, die Prüfärzte und das Personal des Prüfzentrums waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Die primären Endpunkte waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaflatenz (LPS) im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mittels Polysomnographie, in den Monaten 1 und 3. Die sekundären Endpunkte waren die Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST), der Gesamtschlafdauer (TST) und dem Schläfrigkeitswert des Fragebogens zu Insomnie, Symptomen und Auswirkungen am Tag (engl. *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire*, IDSIQ) in den Monaten 1 und 3. Die Wirksamkeit wurde bei allen nach dem Zufallsprinzip zugewiesenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnehmern und die Sicherheit bei allen Teilnehmern, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten, analysiert. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov (NCT03545191) und EudraCT (2017-004642-20) registriert. Das Studienprotokoll umfasste eine Hauptstudie und eine Teilstudie zu den Patientenpräferenzen (PAUSe). **Allokation**: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1) **Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmende **Verblindung**: Doppelblind **Studienhorizont**: Screening (20-31 Tage), Behandlungsphase (84 Tage), Sicherheitsnachbeobachtungsphase (30 Tage) **Design**: Parallel, Placebo-kontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 2 (Global; 19.04.2018)** • Ein-/Ausschlusskriterien: - Die Ausschlusskriterien Nr. 16 und 17 (bezüglich der Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren bzw. des Verzehrs von Grapefruits/Bitterorangen), die zuvor bei Visite 2 bewertet wurden, wurden zur Bewertung bei Visite 1 verschoben. - Das Ausschlusskriterium Nr. 3 wurde aktualisiert, um die Indikation für eine akzeptable kognitive Verhaltenstherapie (KVT) zu klären, da davon ausgegangen wurde, dass jede KVT die Wirksamkeitsendpunkte beeinflussen könnte. - Das Ausschlusskriterium Nr. 5 wurde dahingehend geändert, dass Studienteilnehmende mit einer anamnestisch bekannten schweren depressiven Störung, die derzeit keine Symptome aufweist und keiner Behandlung bedarf, teilnahmeberechtigt sind. - Sicherheitsuntersuchung in Monat 2 (Visite 7): - Es wurde eine Sicherheitsbeobachtung nach 2 Monaten Behandlung (Visite 7) hinzugefügt, da die Behandlung mit dem Arzneimittel in den Phase-II-Studien maximal 1 Monat lang untersucht worden war. - Erfordernis der Empfängnisverhütung: - Das Protokoll entsprach den Empfehlungen der Heads of Medicines Agencies Clinical Trial Facilitation Group für die Verwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode. - Verbotene begleitende Aktivitäten: - Die folgende Aktivität wurde hinzugefügt: Autofahren oder Tätigkeiten, die das Bedienen von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fahrzeugen oder gefährlichen Maschinen erfordern, innerhalb von acht Stunden nach Einnahme der Studienbehandlung für erwachsene und ältere Studienteilnehmende. - Eine Begründung für die Einführungsperiode wurde hinzugefügt. - Definition der unerwünschten Ereignisse (UEs): - Die Kategorien der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) wurden geändert: Die drei ursprünglichen Kategorien wurden unter "Narkolepsie-ähnliche Symptome" zusammengefasst und Unterkategorien geschaffen. - Klarstellung zum Abbruch der Studienbehandlung: Bei Abbruch der Studienbehandlung aus irgendeinem Grund wurden die Studienteilnehmenden ermutigt, in der Studie zu verbleiben und die Visiten und Beurteilungen wie im Protokoll vorgesehen (mit Ausnahme der Placebo-Auslaufphase) bis zum Ende der Studie durchzuführen. Dies würde die Anzahl der fehlenden Daten verringern, was aus Sicht der Studienintegrität wichtig war. **Amendment 3 (Global; 30.07.2018)** • Zwei Bewertungen (*Patient Global Impression* Scale zum klinischen Status (PGI-C) und zur Krankheitsschwere (PGI-S), die beide nächtliche Symptome erfassen) wurden auf Wunsch der Food and Drug Administration (FDA) hinzugefügt, um die mit dem SDQ erhobenen Daten zu verankern und besser zu verstehen. • Klarstellung in Bezug auf die Verwendung eines Sicherungsgeräts für Alkoholtests. • Aktualisierung des Fragebogens der Teilstudie Patientenpräferenzen (PAUSe) auf der Grundlage der Ergebnisse der quantitativen Online-Piloterhebung unter Verwendung der ersten Version des Fragebogens.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**
		Bei Visite 1 beurteilte Kriterien:
		1. Unterzeichnete Einverständniserklärung vor einem für die Studie erforderlichen Vorgang.
		2. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre.
		3. Chronische Insomnische Störung gemäß den DSM-5®-Kriterien wie folgt:
		  - Die vorherrschende Beschwerde war die Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome:
		  a) Schwierigkeiten, den Schlaf einzuleiten.
		  b) Schwierigkeiten, den Schlaf aufrechtzuerhalten, gekennzeichnet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch häufiges Aufwachen oder Probleme beim Wiedereinschlafen nach dem Aufwachen. c) Frühmorgendliches Aufwachen mit Unfähigkeit, wieder einzuschlafen. - Die Schlafstörung verursachte eine klinisch signifikante Belastung oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen, schulischen, akademischen, verhaltensbezogenen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. - Die Schlafschwierigkeiten traten trotz ausreichender Schlafgelegenheiten auf. - Die Insomnie konnte nicht besser durch eine andere Schlaf-Wach-Störung (z. B. Narkolepsie, atembezogene Schlafstörung, Schlaf-Wach-Rhythmus-Störung, Parasomnie) erklärt werden und trat nicht ausschließlich im Verlauf einer anderen Schlaf-Wach-Störung auf. - Die Insomnie war nicht auf die physiologischen Wirkungen einer Substanz zurückzuführen (z. B. Arzneimittelmissbrauch, Medikamente). - Nebeneinander bestehende psychische Störungen und medizinische Erkrankungen erklärten nicht ausreichend die vorherrschenden Beschwerden der Insomnie. - Nach eigenen Angaben mindestens drei Nächte pro Woche und mindestens drei Monate lang vor der Visite 1 a) ≥ 30 Minuten zum Einschlafen b) Aufwachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten c) sTST ≤ 6,5 h. 4. ISI-Wert ≥ 15. 5. Fähigkeit, gut mit dem Prüfer zu kommunizieren (Sprache und Sprachvermögen), die Anforderungen der Studie zu verstehen und nach Einschätzung des Prüfers aufmerksam und auf Person, Ort, Zeit und Situation eingestellt zu sein. Bei Visite 3 beurteilte Kriterien: 6. Erfüllung aller folgenden Schlafparameter in mindestens 3 von 7 Nächten, wie im SDQ zwischen Visite 2 und 3 angegeben: - ≥ 30 Minuten zum Einschlafen - Aufwachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten - sTST ≤ 6,5 h. 7. Gewöhnliche Schlafenszeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr, wie zwischen den Visiten 2 und 3 im SDQ angegeben. 8. Regelmäßige Schlafenszeit zwischen 6 und 9 Uhr, wie zwischen den Visiten 2 und 3 im SDQ angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Erfüllung aller folgenden Schlafparameter in den zwei Polysomnographie (PSG)-Nächten bei Visite 3: - Mittlere LPS ≥ 20 Minuten (wobei keine der beiden Nächte < 15 Minuten war) - Mittlere WASO ≥ 30 Minuten (wobei keine der beiden Nächte < 20 Minuten war) - Mittlere TST < 420 Minuten Bei Visite 1, 2 und 4 beurteilte Kriterien: 10. Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde Folgendes verlangt: - Negativer Serumschwangerschaftstest (Visite 1). - Negativer Urin-Schwangerschaftstest (Visite 2, Visite 4). - Zustimmung zur Anwendung des im Protokoll vorgeschriebenen Verhütungsplans ab dem Screening bis mindestens 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung. **Ausschlusskriterien** Bei Visite 1 beurteilte Kriterien: 1. Body-Mass-Index (BMI) unter 18,5 oder über 40,0 kg/m^2. 2. Lebenslange Vorgeschichte von schlafbezogenen Atmungsstörungen, einschließlich chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Schlafapnoe. 3. Eine KVT für eine beliebige Indikation war nur dann zulässig, wenn die KVT mindestens einen Monat vor der dritten Visite begonnen wurde und die/der Studienteilnehmende zustimmte, die KVT während der gesamten Studie fortzusetzen. 4. Selbst angegebenes, übliches Tagesschlafverhalten ≥ 1 Stunde pro Tag und ≥ 3 Tage pro Woche. 5. Akute oder instabile psychiatrische Erkrankungen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Angststörungen, schwere Depressionen, bipolare Störungen, Schizophrenie, Zwangsstörungen oder Depressionen), die mit dem MINI© diagnostiziert wurden oder die eine pharmakologische Behandlung erforderten. Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung an einer Major Depression ohne Symptome litten und keine Behandlung benötigten, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt. 6. MMSE©-Wert < 25 bei Studienteilnehmenden ≥ 50 Jahre. 7. Schichtarbeit innerhalb von zwei Wochen vor der Screeningvisite oder geplante Schichtarbeit während der Studie. 8. Reisen über ≥ 3 Zeitzonen innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening, oder geplante Reisen über ≥ 3 Zeitzonen während der Studie. 9. Instabiler medizinischer Zustand, signifikante medizinische Störung oder akute Erkrankung oder signifikante Elektrokardiogramm (EKG)-, Hämatologie- oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Biochemie-Testergebnisse innerhalb eines Monats vor der Screening-Visite, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit der/des Studienteilnehmenden beeinträchtigen oder die Studienbeurteilungen stören könnten. 10. Behandlung mit auf das zentrale Nervensystem wirksamen Arzneimitteln, die nach dem Protokoll für fünf Halbwertszeiten des jeweiligen Arzneimittels (oder zwei Wochen, je nachdem, was länger war) vor Visite 1 verboten waren, einschließlich rezeptfreier Medikamente und pflanzlicher Arzneimittel. 11. Diagnose einer Alkohol- oder Substanzkonsumstörung innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite oder Unfähigkeit, an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen auf Alkohol zu verzichten. 12. Starker Tabakkonsum (mindestens eine Schachtel Zigaretten pro Tag oder Unfähigkeit, das Rauchen in der Nacht zu unterlassen). 13. Koffeinkonsum ≥ 600 mg pro Tag oder jeglicher Koffeinkonsum nach 16 Uhr. 14. Behandlung mit einem anderen Arzneimittel innerhalb von drei Monaten vor Visite 1, vorherige Behandlung mit Daridorexant oder vorherige Randomisierung in einer Studie mit Daridorexant. 15. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Arzneimitteln der gleichen Klasse wie das Studienmedikament. 16. Nicht in der Lage oder bereit, die Behandlung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren oder die Behandlung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren innerhalb von mindestens einer Woche vor Visite 2 abzusetzen. 17. Nicht in der Lage oder bereit, den Konsum von Grapefruit, Sevilla (Bitter)-Orangen oder Säften aus diesen Früchten innerhalb von mindestens einer Woche vor Visite 2 einzustellen. Kriterien, die beim PSG-Visite zwischen Visite 1 und 2 bewertet wurden: 18. Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (PLMAI) ≥ 15/h (bewertet in der ersten PSG-Nacht), Restless-Legs-Syndrom, zirkadiane Rhythmusstörung, REM-Verhaltensstörung oder Narkolepsie. 19. Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 15/h gemäß den Kriterien der AAMS oder Ereignis in Verbindung mit SpO2 < 80 %, wie in der ersten PSG-Nacht bewertet. Bei Visite 1 und 3 beurteilte Kriterien: 20. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2 × obere Grenze des Normalbereichs (ULN) und/oder direktes Bilirubin > 1,5 × ULN.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		21. Schwere Niereninsuffizienz: bekannt oder definiert als geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m^2 gemäß der 4-Variablen-Formel zur Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen. 22. Hämatologische oder biochemische Testergebnisse, die nach dem Urteil des Prüfers in einem klinisch relevanten Ausmaß vom Normalbereich abwichen. 23. Jede der folgenden Bedingungen, die mit EKG-Anomalien verbunden sind: - Ein verlängertes QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz (QTc) (QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel [QTcF] oder Bazett-Formel [QTcB]) von mehr als 450 ms. Wenn QTcB oder QTcF auf dem ersten EKG größer als 450 ms war, wurde nach mindestens 30 Minuten eine zweite EKG-Aufzeichnung durchgeführt. War QTcB oder QTcF auf dem zweiten EKG größer als 450 ms, war die/der Studienteilnehmende nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt. - Zusätzliche Risikofaktoren für Torsade de pointes in der Vorgeschichte (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, familiäres Auftreten des Long-QT-Syndroms). - EKG mit klinisch signifikanter AV-Überleitungsstörung (z. B. AV-Block zweiten oder dritten Grades), Sick-Sinus-Syndrom, Bradykardie (Ruhepuls < 40 bpm), - oder akzessorisches Bündel (z. B. Wolff-Parkinson-White). Bei Visite 1, 2, 3 und 4 beurteilte Kriterien: 24. Jede der folgenden Gegebenheiten im Zusammenhang mit Suizidalität: - Jegliche Suizidgedanken mit Absicht, mit oder ohne Plan, zum Zeitpunkt des Screenings, d. h. Beantwortung der Fragen 4 oder 5 im Abschnitt Suizidgedanken bei Visite 1, 2, 3 und 4 des C-SSRS© mit "Ja". - Suizidversuch in der Vergangenheit im Abschnitt "Suizidales Verhalten" der Lebenszeitversion des C-SSRS© (Visite 1). Kriterien bewertet bei Visite 1, PSG-Visite zwischen Visite 1 und 2 und Visite 2, 3 und 4: 25. Für weibliche Studienteilnehmer: schwanger, in der Stillzeit oder mit der Absicht, während der voraussichtlichen Dauer der Studie schwanger zu werden. 26. Positiver Urin-Drogentest (auf Benzodiazepine, Barbiturate, Cannabinoide, Opiate, Amphetamine, Phencyclidin oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kokain) oder Vorhandensein von Alkohol im ausgeatmeten Atem, wie durch einen Atemalkoholtest nachgewiesen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienorganisation** • Multizentrisch • Die Studie wurde an 75 Standorten in zehn Ländern (Australien, Dänemark, Deutschland, Italien, Kanada, Polen, Schweiz, Serbien, Spanien und USA) geplant, von denen an 51 Standorten in sieben Ländern (Dänemark, Deutschland, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien und USA) Studienteilnehmende randomisiert wurden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionen** Die Studienteilnehmenden wurden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: • Daridorexant (ACT-541468): 25 mg[b] • Daridorexant (ACT-541468): 50 mg • Placebo Daridorexant (ACT-541468) oder ein entsprechendes Placebo wurden als Tabletten einmal täglich am Abend während der doppeltverblindeten Behandlungsphase oral verabreicht. Das zu Daridorexant äquivalente Placebo wurde auch während der Ein- und Auslaufphase verabreicht. Zu Hause wurde die Studienbehandlung vor dem Schlafengehen eingenommen, um die Gewohnheiten bei der Einnahme von Arzneimitteln im wirklichen Leben nachzuahmen, und bei den Visiten vor Ort wurde die Studienbehandlung mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit und etwa 30 Minuten (± 5 Minuten) vor dem Ausschalten des Lichts verabreicht, um eine potenzielle Verzögerung der Wirkung von Daridorexant zu vermeiden, wenn es mit dem Essen verabreicht wurde, was objektive Endpunkte verfälschen konnte. Daridorexant wurde von Idorsia als Filmtabletten in einer Stärke von 25 mg[b] und 50 mg bereitgestellt. Das zu Daridorexant äquivalente Placebo wurde von Idorsia als identische Tabletten, mit denselben inaktiven Bestandteilen (Hilfsstoffen), geliefert. Dosisanpassungen der Studienbehandlung waren nicht zulässig.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	**Primäre Wirksamkeitsendpunkte** Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaflatenz (LPS). Objektive Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Morbidität): • Veränderung des WASO-Wertes (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn) von der Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] bis nach 4 Wochen [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 6]. WASO war definiert als die Zeit, die nach Beginn des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	Dauerschlafs als wach gewertet wurde (Beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. 10 Minuten], die als nicht wach gewertet wurden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet wurden, bis zum Einschalten des Lichts), wie durch PSG bestimmt. • Veränderung des WASO-Wertes von der Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] bis Monat 3 [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 8]. Objektive Einschlaflatenz (Morbidität): • Veränderung der LPS (Einschlaflatenz) von der Baseline [Baseline war der Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 3] bis nach 4 Wochen [Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 6]. LPS war definiert als die Zeit vom Beginn der Aufzeichnung bis zum Beginn der ersten zusammenhängenden 20 Epochen (d. h. 10 Minuten), die als nicht wach gewertet wurden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet wurden, wie durch PSG bestimmt. • Veränderung der LPS von der Baseline [Baseline war der Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 3] bis Monat 3 [Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 8]. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) und Bewertung nach IDSIQ. Subjektive Gesamtschlafdauer (Morbidität): • Veränderung der sTST von der Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis nach 4 Wochen [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden]. sTST war als die Zeit definiert, die die/der Studienteilnehmende als Antwort auf die folgende SDQ-Frage angegeben hat: „Wie lange haben Sie insgesamt letzte Nacht geschlafen?“ (engl. “In total, how long did you sleep last night?”). • Veränderung der sTST von der Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis Monat 3 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden]. Subjektive IDSIQ-Werte (Morbidität): • Veränderung des IDSIQ-Wertes für den Bereich Schläfrigkeit von der Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis nach 4 Wochen [Mittelwert basierend auf den IDSIQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden]. Der IDSIQ ist ein patientenberichteter standardisierter und validierter Fragebogen, welcher in drei Bereiche gegliedert ist (Wachheit/Kognition; Stimmung; Schläfrigkeit). Der IDSIQ-Wert für den Bereich Schläfrigkeit, der auf den Antworten der/des Studienteilnehmenden auf 4 Fragen basiert, kann zwischen 0 und 40 liegen (nur ganze Zahlen), wobei höhere Werte eine stärkere Belastung durch die Krankheit während des Tages anzeigen. • Veränderung des IDSIQ-Wertes für den Bereich Schläfrigkeit von der Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis Monat 3 [Mittelwert basierend auf den IDSIQ-Einträgen, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden]. **Andere Wirksamkeitsendpunkte** Andere Endpunkte bezogen sich auf verschiedene objektive (durch PSG bestimmte) und/oder subjektive (durch das Schlaftagebuch patientenberichtete) Bewertungen der Aufrechterhaltung des Schlafs, der Schlafeinleitung, der Gesamtschlafdauer und der Tagesfunktion. Für jeden Endpunkt wurden in der Analyse mehrere Aspekte berücksichtigt, insbesondere die absoluten Veränderungen gegenüber der Baseline zu verschiedenen Zeitpunkten. • Veränderung der TST von Baseline [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] zu Monat 1 [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 6] und zu Monat 3 [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 8]. TST war definiert als die gesamte Zeit, die als nicht wach (d. h. S1, S2, SWS oder REM) vom Ausschalten des Lichts bis zum Einschalten des Lichts verbracht wurde, wie durch PSG bestimmt. • Veränderung in der empfundenen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) von Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden] und Monat 3 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden]. sWASO war als die Zeit definiert, die die/der Studienteilnehmende als Antwort auf die folgende SDQ-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frage angegeben hat: „Wie lange dauerten diese Wachphasen insgesamt?“ (engl. „In total, how long did these awakenings last?“). • Veränderung im empfundenen verzögerten Schlafbeginn (sLSO) von Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden] und Monat 3 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden]. sLSO war als die Zeit definiert, die die/der Studienteilnehmende als Antwort auf die folgende SDQ-Frage angegeben hat: „Wie lange haben Sie gebraucht, um einzuschlafen?“ (engl. „How long did it take you to fall asleep?“). • Veränderung der IDSIQ-Werte von Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 [Mittelwert basierend auf den IDSIQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden] und Monat 3 [Mittelwert basierend auf den IDSIQ-Einträgen, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden] (d. h. Gesamtwert, Werte für die Domänen Wachheit/Kognition und Stimmung). Der Gesamtwert ist die Summe der drei IDSIQ-Domänen-Werte: Wachheit/Kognition (0 bis 60), Stimmung (0 bis 40) und Schläfrigkeit (0 bis 40). Höhere Werte weisen auf eine stärkere Belastung durch die Krankheit während des Tages hin. **Explorative Endpunkte** • Veränderung des WASO-Wertes von Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] über die Zeit bis Monat 1 [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 6] und Monat 3 [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 8]. • Veränderung der Schlafqualität, der Schlaftiefe, der Wachsamkeit am Tag und der Leistungsfähigkeit am Tag von Baseline [Baseline war der Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 und Monat 3, ermittelt anhand der VAS-Skalen des SDQ. • Veränderung der TST-Dauer [Gesamtschlafdauer] in jedem Schlafstadium von Baseline [Baseline war der Mittelwert der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zwei PSG-Nächte bei Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3 (S1, S2, SWS und REM). • Veränderung der Schlafarchitektur vom Ausgangswert zu Monat 1 und Monat 3, bewertet als Prozentsatz der TST in jedem Schlafstadium (S1, S2, SWS und REM) während der gesamten Nacht, und für jedes Viertel der Nacht. • Veränderung der Schlafarchitektur von Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3, bewertet als Prozentsatz der TST in jedem Schlafstadium (S1, S2, SWS und REM) während der gesamten Nacht und für jedes Viertel der Nacht. • Veränderung von Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3 in der durchschnittlichen Anzahl der Verschiebungen von S2, SWS oder REM zu S1 oder wach. • Veränderung der ISI©-Werte von Baseline (Visite 3) zu Monat 1 (Visite 6) und Monat 3 (Visite 8). • Veränderung der mittleren Anzahl von Aufwachvorgängen (definiert als Anzahl der Aufwachvorgänge zwischen der ersten Epoche und der letzten Epoche, die nicht als Aufwachen gewertet wurde) von Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] bis Monat 1 und Monat 3 gemessen mittels PSG (für die gesamte Nacht, für jedes Viertel der Nacht und für jede Stunde der Nacht). • Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der empfundenen Aufwachvorgänge von Baseline [Baseline war der Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Screening-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 und Monat 3. • Veränderung der Schlafeffizienz von Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3 (definiert als 100 x [TST / Zeit im Bett]). • Veränderung der PGA-S-Werte (Tagessymptome) von Baseline [Baseline war definiert als Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3. • Veränderung der PGI-C-Werte (Tagessymptome) von Baseline [Baseline war definiert als Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3. • Veränderung der PGI-C-Werte (nächtliche Symptome) von Baseline [Baseline war definiert als Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3. • Veränderung der PGI-S-Werte (nächtliche Symptome) von Baseline [Baseline war definiert als Visite 3] zu Monat 1 und Monat 3. **Pharmakokinetische Endpunkte** • Daridorexant-Plasmakonzentrationen, gemessen neun bis zehn Stunden nach Verabreichung der Dosis (am Morgen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		nach der zweiten PSG-Nacht bei Visite 6 und 8) oder bei übermäßiger Schläfrigkeit nach Einschätzung des Prüfers.
		Sicherheitsendpunkte
		• Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse (engl. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) bis zu 30 Tage nach der doppeltverblindeten Studienbehandlung, bis zum Abbruch der Behandlung oder bis zur Aufnahme in die Erweiterungsstudie.
		• SUEs bis zu 30 Tage nach Absetzen der doppeltverblindeten Studienbehandlung oder bis zur Aufnahme in die der Nachbeobachtungsstudie.
		• UEs, die zum vorzeitigen Abbruch der doppeltverblindeten Studienbehandlung führten.
		• AESIs nach Beurteilung durch den unabhängigen Sicherheitsausschuss (ISB):
		  ○ Narkolepsie-artige Symptome Kategorien im Zusammenhang mit
		  ▪ Übermäßiger Tagesmüdigkeit (engl. *excessive daytime sleepiness*, EDS)
		  ▪ Komplexes Schlafverhalten, einschließlich Halluzinationen/Schlaflähmung
		  ▪ Kataplexie
		  ○ Selbstmord/Selbstverletzung.
		• Veränderung von Baseline (Visite 3) zu Monat 1 (Visite 6) und Monat 3 (Visite 8) bei den Vitalparametern (Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei systolischem und diastolischem Blutdruck und Pulsfrequenz).
		• Veränderung des Körpergewichts von Baseline (Visite 1) bis Monat 3 (Visite 8).
		• Auffällige EKG-Anomalien während der doppeltverblindeten Studienbehandlung.
		• Veränderung der EKG-Parameter von Baseline (Visite 3) zu Monat 3 (Visite 8) und zum Ende der Placebo-Auslaufphase (Visite 10).
		• Auffällige Laboranomalien während der doppeltverblindeten Studienbehandlung.
		• Veränderung von Baseline (Visite 3) zu Monat 1 (Visite 6) und Monat 3 (Visite 8) bei Laborparametern.
		• Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten unter doppeltverblindeter Studienbehandlung auf der Grundlage des C-SSRS©.
		• Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des BWSQ von der letzten Bewertung der doppeltverblindeten Behandlung (Visite 8, zweiter Morgen) bis zum Auslaufen des Placebos (Visite 9 und Visite 10) sowie des Auftretens relevanter UEs und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		ausgeprägter EKG-Anomalien in Verbindung mit Entzugssymptomen.
		• Rebound-Insomnie, bewertet anhand der objektiven Schlafparameter WASO und LPS zu Beginn der Placebo-Auslaufphase (Visite 9) im Vergleich zur Baseline (Visite 3) und anhand des subjektiven Schlafparameters sTST während der Placebo-Auslaufphase im Vergleich zur Baseline.
		• Bewertung des Residualeffekts am nächsten Morgen anhand der Veränderungen von Baseline zu Monat 1 und Monat 3 in:
		  o Coding sub-test (Baseline definiert als Mittelwert der beiden morgendlichen PSG-Bewertungen bei Visite 3. Monat 1 und Monat 3 definiert als Mittelwert der beiden morgendlichen PSG-Bewertungen bei Visite 1 bzw. Visite 8).
		  o Wert für morgendliche Müdigkeit auf der VAS (Baseline definiert als Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG bei Visite 3 zu Hause durchgeführt wurden. Monat 1 und Monat 3 definiert als Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Eingaben, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG bei Visite 1 bzw. Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden. Placebo-Auslaufphase: Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar nach der PSG-Nacht bei Visite 9 durchgeführt wurden.)
		• Veränderung von Baseline zu Monat 1 und Monat 3 auf der Sheehan Disability Scale (SDS) (Baseline definiert als Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG bei Visite 3 zu Hause durchgeführt wurden. Monat 1 und Monat 3 definiert als Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Eingaben, die in den 7 Tagen unmittelbar vor der ersten PSG bei Visite 1 bzw. Visite 8 zu Hause durchgeführt wurden. Placebo-Auslaufphase: Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Einträge, die in den 7 Tagen unmittelbar nach der PSG-Nacht bei Visite 9 durchgeführt wurden.)

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach dem Studienbeginn gab es keine Änderung der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für WASO, LPS und sTST wurde der Unterschied zu Placebo in der mittleren Veränderung von Baseline zu Monat 1 und Monat 3 (± die angenommene Standardabweichung [SD] pro Behandlungsgruppe) mit 15 (± 40) Minuten, 15 (± 40) Minuten bzw. 20 (± 54) Minuten angenommen (basierend auf Phase-II-Daten der Studien AC-078A201

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und AC-078A202). Die entsprechende Effektgröße (Mittelwert/SD) betrug etwa 0,37. Für den IDSIQ-Wert für die Domäne Schläfrigkeit wurde der Unterschied zu Placebo in der mittleren Veränderung von Baseline zu Monat 1 und Monat 3 (± die angenommene SD pro Behandlungsgruppe) mit 5 (± 5) angenommen (basierend auf Daten der Studie AC-078A203). Die entsprechende Effektgröße (Mittelwert/SD) betrug ungefähr 1. Auf der Grundlage eines z-Tests mit zwei Stichproben boten mindestens 900 Studienteilnehmende, die im Verhältnis 1:1:1 auf 25 mg[b] Daridorexant, 50 mg Daridorexant und Placebo randomisiert wurden (d. h. 300 pro Gruppe), eine Power von mindestens 90 %, um eine Effektgröße von 0,37 für den Test von neun unabhängigen Nullhypothesen zu ermitteln. Dabei wurde die Bonferroni-Korrektur berücksichtigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt, um zu entscheiden, ob die Studie geändert oder vorzeitig abgebrochen werden sollte (d. h. es wurden keine Hypothesentests ad interim durchgeführt). Daher war auch keine Anpassung für Mehrfachtests erforderlich. Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (IDMC) und ein ISB bewerteten die Sicherheit von Daridorexant regelmäßig gemäß der IDMC- bzw. ISB-Charta. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zur Unterstützung der Überprüfung durch das IDMC wurden vom Sponsor für den verblindeten Teil der Analysen und von einem unabhängigem statistischem Analysezentrum (engl. *Independent Statistical Analysis Centre*, ISAC) für den unverblindeten Teil bereitgestellt. Die Daten der verblindeten klinischen Studienteilnehmenden für die Prüfung durch das ISB wurden vom Sponsor zur Verfügung gestellt. **Vorzeitiger Studienausschluss oder Studienabbruch** Die Entscheidung, die Studienbehandlung vorzeitig abzubrechen, konnte von Studienteilnehmenden, der ärztlichen Fachperson oder dem Sponsor getroffen werden. Der Hauptgrund für den Abbruch wurde im elektronischen Fall-Berichtsformular (eCRF) und in den Krankenakten der Studienteilnehmenden dokumentiert (z. B. UEs, mangelnde Wirksamkeit). Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung oder die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt. Die Studienteilnehmenden hatten das Recht, die Studienbehandlung jederzeit ohne Angabe von Gründen vorzeitig abzubrechen, indem sie nur die Studienbehandlung abbrachen oder sich von jeder weiteren Teilnahme an der Studie zurückzogen. Den Prüfärzten wurde empfohlen, sich in angemessener Weise darum zu bemühen, den Grund/die Gründe für den Abbruch zu ermitteln, wobei die Rechte der Studienteilnehmenden in vollem Umfang zu respektieren waren. Die ärztlichen Fachpersonen brachen die Studienbehandlung für bestimmte Studienteilnehmende ab, wenn sie insgesamt zu der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Auffassung gelangten, dass eine weitere Verabreichung dem Wohl der Studienteilnehmenden zuwiderlaufen würde. Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen, galten nicht als aus der Studie ausgeschieden und wurden bis zum geplanten Ende der Studie (EOS, Tag 115) weiterverfolgt, sofern sie ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie nicht widerrufen hatten. Den Studienteilnehmenden wurde empfohlen, innerhalb einer Woche nach der letzten Einnahme der doppeltverblindeten Studienmedikation zur Sicherheitsbeurteilung zurückzukehren (Anmerkung: Restbeurteilungen am nächsten Morgen wurden nur durchgeführt, wenn die Studienteilnehmenden innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Einnahme des doppeltverblindeten Studienmedikaments beurteilt werden konnten), und sie wurden ermutigt, die geplanten Studienabläufe (z. B. Visiten, Ausfüllen des SDQ und des Fragebogens) bis zum EOS einzuhalten. Die Placebo-Auslaufphase (einschließlich Visite 9 und 10) wurde nicht durchgeführt, und die Studienteilnehmenden traten nach Visite 8 direkt in die Nachbeobachtungsphase ein (die im Falle eines vorzeitigen Abbruchs als Ende der Behandlung gilt). Der telefonische Nachuntersuchungsanruf erfolgte 30 Tage (+ 7 Tage) nach Visite 8. Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrachen und ihre Zustimmung zur Teilnahme an weiteren Studienuntersuchungen zurückzogen, wurden als aus der Studie ausgeschieden betrachtet. Bei jeder Visite bewertete die ärztliche Fachperson bei Anzeichen von UEs, ob die Fortsetzung der Behandlung zu Hause mit der Lebensweise der Studienteilnehmenden vereinbar war und die Sicherheit nicht beeinträchtigen würde. Es lag in der Verantwortung der Prüfperson zu entscheiden, ob es für die/den Studienteilnehmende sicher war, die Behandlung im Rahmen der Studie fortzusetzen. Wurde eine Studienteilnehmerin während der Einnahme des Studienmedikaments schwanger, wurde die Behandlung dauerhaft abgebrochen. Die medizinische Fachperson beriet die Studienteilnehmerin und besprach mit ihr die Risiken einer Fortsetzung der Schwangerschaft und die möglichen Auswirkungen auf den Fötus. Weibliche Studienteilnehmerinnen, die während der Studie schwanger werden wollten, mussten das Studienmedikament absetzen und mindestens einen Monat lang verhüten. Die Studienteilnehmenden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen freiwillig aus der Studie aussteigen. Die Studienteilnehmenden galten als aus der Studie ausgeschieden, wenn sie ihre Absicht bekundeten, nicht mehr an allen Teilen der Studie teilzunehmen, wenn sie starben oder wenn sie nicht weiter beobachtet wurden. Wenn ein/e Studienteilnehmende ihre Zustimmung zurückzog, wurden ab dem Datum des Rücktritts keine weiteren Daten im eCRF erfasst. Studienteilnehmende galten als "lost to follow-up", wenn alle Versuche, mit der Person zu kommunizieren, fehlgeschlagen waren, einschließlich mindestens dreier Telefonanrufe und eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschreibens. Alle Versuche, mit der/dem Studienteilnehmenden Kontakt aufzunehmen, wurden dokumentiert, und die Informationen über den Verlust der Nachbeobachtung wurden in das eCRF eingegeben. Der Grund für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie (sofern bekannt) wurde in das eCRF eingetragen. Unabhängig davon, aus welchem Grund ein/e Studienteilnehmende aus der Studie ausschied (mit Ausnahme von Tod und Verlust der Nachbeobachtung), bemühte sich die ärztliche Fachperson, einen letzten Termin / Telefonanruf zu vereinbaren, um die Sicherheit und das Wohlergehen der/des Studienteilnehmenden zu beurteilen, nicht verwendete Studienmedikamente abzuholen und die weitere medizinische Versorgung zu besprechen. Die bei diesem letzten Termin/Telefonat gewonnenen Daten wurden in den Krankenakten der Studienteilnehmenden, jedoch nicht im eCRF erfasst. Die ärztliche Fachperson war verpflichtet, alle Studienteilnehmenden, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren, medizinisch weiter zu betreuen oder sie an eine geeignete weiterführende Behandlung zu überweisen, sofern dies erforderlich und gemäß den örtlichen Vorschriften möglich war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde über einer Interactive Response Technology (IRT)-System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Behandlung wurde nach Alter in zwei Kategorien eingeteilt: < 65 und ≥ 65 Jahre. Es war geplant, dass etwa 40 % der Studienteilnehmenden ältere Menschen (≥ 65 Jahre) sein sollten, wobei etwa 5 % dieser älteren Studienteilnehmenden über 75 Jahre alt sein sollten. Diese Prozentsätze wurden vom Sponsor über das IRT-System überwacht.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Während der Placebo-Ein- und Auslaufphase erhielten die Studienteilnehmenden eine einfach verblindete Placebobehandlung. Bei Visite 2 und Visite 9 setzte sich die ärztliche Fachperson/beauftragte Person mit dem IRT-System in Verbindung, um jeder/m Studienteilnehmenden die Nummer der Behandlungsmappe zuzuweisen. Am Tag der Randomisierung (Visite 4) setzte sich die ärztliche Fachperson/beauftragte Person mit dem IRT in Verbindung, um die Studienteilnehmenden zu randomisieren, nachdem sie überprüft hatte, dass sie alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte. Das IRT wies die Nummer der Behandlungswalze zu, die mit dem auf der Randomisierungsliste angegebenen Behandlungsarm übereinstimmte. Die Studienteilnehmenden wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf 25 mg[b] oder 50 mg Daridorexant oder Placebo randomisiert (d. h. etwa 300 Studienteilnehmende pro Arm). Die Zuteilung der Behandlung wurde nach Alter in zwei Kategorien unterteilt: < 65 und ≥ 65 Jahre.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von einer unabhängigen CRO unter Verwendung von SAS® Version 9.3 erstellt und streng vertraulich behandelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Verblindung in der Einlauf- (run-in) und Auslaufphase (run-out)** Während der Placebo-Ein- und Auslaufphase wurde die Placebobehandlung einfach verblindet verabreicht. Es war nicht zulässig, die Studienteilnehmenden über den Wechsel der Behandlung am Ende der Placebo-Einlaufphase und zu Beginn der Placebo-Auslaufphase zu informieren. Die Prüfärzte und das Studienpersonal, sowie an der Durchführung der Studie beteiligten CROs waren nicht verblindet, was die Behandlung während der Placebo-Run-in/-Run-out-Perioden anging. • a) verblindet • b) nicht verblindet • c) nicht verblindet **Verblindung in der Behandlungsphase** Von der Randomisierung bis zum Ende der Behandlungsperiode wurde die Studie doppeltverblindet durchgeführt. Studienteilnehmende, Prüfärzte, Studienpersonal und Überwacher mussten bis zur Entblindung der Nachbeobachtungsstudie ID-078A303 gegenüber der doppeltverblindeten Studienbehandlung verblindet bleiben. In zwei Fällen wurde die Verblindung der ärztlichen Fachperson aufgehoben. Das an der Durchführung der Studie beteiligte Personal des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts musste bis zur Entblindung der Studie für die endgültige Analyse gegenüber der doppeltverblindeten Studienbehandlung verblindet bleiben. In einem Fall wurde die Verblindung der Mitarbeiter des Sponsors aufgehoben. Bis zur Entblindung für die endgültige Datenanalyse wurde die Randomisierungsliste streng vertraulich behandelt und war nur dem IRT-Anbieter, den vom Sponsor autorisierten Personen in der pharmazeutischen Entwicklungsgruppe und dem ISAC zugänglich. Darüber hinaus erhielt das IDMC-Berichte mit unverblindeten Daten, und die Gruppe des bioanalytischen Labors analysierte verblindete PK-Proben. Keine dieser Personen war an der Durchführung der Studie beteiligt. • a) verblindet • b) verblindet • c) verblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen, Anzahl der Kapseln und Einnahmezeit von Daridorexant (Studienbehandlung) und Placebo (Vergleichsbehandlungen)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Die im folgenden beschriebenen Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung des vollständigen Analysesets durchgeführt, das alle randomisierten Studienteilnehmenden umfasste. Alle verfügbaren Daten wurden gemäß des Intention-to-Treat-Prinzipes in die Analysen einbezogen. Die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden zusammen mit ihren Beobachtungswerten nach Altersgruppen (< 65; ≥ 65 Jahre) und insgesamt deskriptiv zusammengefasst. Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline im Zeitverlauf (pro Woche) wurden für sTST und den IDSIQ-Wert für die Domäne Schläfrigkeit zusammengefasst. **Allgemeine Teststrategie und Hypothesen** Die Fehlerrate vom Typ I wurde für die Prüfung mehrerer Nullhypothesen kontrolliert, die mit den primären und sekundären Endpunkten, die nach 1 und 3 Monaten der Behandlung bewertet wurden, und den beiden in dieser Studie enthaltenen Dosierungen (d. h. 25 mg und 50 mg) in Zusammenhang standen. Die acht statistischen Nullhypothesen im Zusammenhang mit den primären Wirksamkeitsendpunkten lauteten: <u>Schlaferhaltung:</u> $H1_{WASO}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für WASO bei Monat 1. $H2_{WASO}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für WASO in Monat 3. $H3_{WASO}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für WASO in Monat 1. $H4_{WASO}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für WASO in Monat 3. <u>Einschlafen:</u> $H1_{LPS}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für LPS in Monat 1. $H2_{LPS}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für LPS in Monat 3. $H3_{LPS}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für LPS in Monat 1. $H4_{LPS}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für LPS in Monat 3. Die acht statistischen Nullhypothesen, die mit den sekundären Wirksamkeitsendpunkten verbunden sind, lauteten: <u>Schlafmenge:</u> $H1_{sTST}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für sTST in Monat 1. $H2_{sTST}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für sTST in Monat 3. $H3_{sTST}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für sTST in Monat 1. $H4_{sTST}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für sTST in Monat 3. <u>Leistung am nächsten Tag:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		$H1_{IDSIQ}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für den IDSIQ-Wert im Bereich Schläfrigkeit in Monat 1. $H2_{IDSIQ}$: Höhere Dosis - Placebo = 0 für den IDSIQ-Wert im Bereich Schläfrigkeit in Monat 3. $H3_{IDSIQ}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für den IDSIQ-Wert im Bereich Schläfrigkeit in Monat 1. $H4_{IDSIQ}$: Niedrigere Dosis - Placebo = 0 für den IDSIQ-Wert im Bereich Schläfrigkeit in Monat 3 wobei "höhere Dosis", "niedrigere Dosis" und "Placebo" die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für den jeweiligen Endpunkt (WASO-, LPS-, sTST- oder IDSIQ-Wert für Schläfrigkeit) und den Zeitpunkt (Monat 1 oder Monat 3) für die 50-mg-, 25-mg- bzw. Placebo-Behandlungsgruppe darstellten. Jede Nullhypothese wurde gegen die Alternativhypothese getestet, dass ACT-541468 den jeweiligen Endpunkt bei der gegebenen Dosis und dem gegebenen Zeitpunkt im Vergleich zu Placebo verbessert. Die Reihenfolge der Tests und das auf jede Nullhypothese angewendete Alpha-Niveau basieren auf dem Bonferroni-basierten Gatekeeping-Verfahren (Bretz et al., 2009), das den studienbezogenen Typ-I-Fehler bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % kontrolliert. Um die gleichzeitige Auswertung (Mehrfachvergleich) von zwei verschiedenen Endpunktkategorien (d. h. Aufrechterhaltung des Schlafs und Einschlafen) zu berücksichtigen, wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Beide Endpunktkategorien wurden auf der Hälfte des zweiseitigen 5%-Signifikanzniveaus getestet. Dies unterstützt die Absicht des Sponsors, eine Überlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf die Wirksamkeit in der Indikation der Aufrechterhaltung des Schlafs und/oder des Einschlafens zu behaupten. Die verbleibenden Hypothesen wurden gemäß der Gatekeeping-Strategie getestet, indem ACT-541468 in höherer Dosierung im Vergleich zu Placebo von Monat 1 auf Monat 3 und anschließend in niedrigerer Dosierung im Vergleich zu Placebo von Monat 1 auf Monat 3 getestet wurde. Für die Analyse der Veränderung der WASO-, LPS-, sTST- und IDSIQ-Wert für die Domäne Schläfrigkeit gegenüber der Baseline wurde eine Längsschnittmethode (d. h. ein Modell mit linearen gemischten Effekten) verwendet. Das Analysemodell berücksichtigte den Baseline-Wert der relevanten Antwortvariablen (entweder WASO, LPS, sTST oder IDSIQ-Wert für die Domäne Schläfrigkeit), die Altersgruppe (< 65, ≥ 65 Jahre), die Behandlung (höhere Dosis, niedrigere Dosis, Placebo), die Visite (Monat 1, Monat 3) und die Interaktion von Behandlung nach Visite und Baseline nach Visite. Zur Modellierung der Korrelation zwischen wiederholten Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, die von allen Behandlungsgruppen gemeinsam genutzt wurde. Zur Ableitung von (unverzerrten) Schätzungen der Varianzkomponenten wurde ein eingeschränkter Maximum-Likelihood-Ansatz verwendet. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kenward-Roger-Approximation wurde zur Berechnung der Freiheitsgrade im Nenner und zur Anpassung der Standardfehler verwendet (Kenward und Roger, 1997). Zur Bewertung der Wirksamkeitshypothesen wurden geeignete Kontraste berechnet, um die interessierenden Behandlungsunterschiede zu testen (d. h. die Differenz der kleinsten Quadrate [LS] der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zwischen Daridorexant in höherer Dosierung im Vergleich zu Placebo und Daridorexant in niedrigerer Dosierung im Vergleich zu Placebo, jeweils zu Monat 1 und Monat 3). **Analyse der Sicherheit, Verträglichkeit und PK** Für die PK- und Sicherheitsendpunkte wurden die Studienteilnehmenden entsprechend der doppeltverblindeten Behandlung, die sie erhielten, ausgewertet. Die Plasmakonzentrationen von Daridorexant wurden für alle doppeltverblindeten Studienteilnehmenden, die mindestens eine PK-Probe nach Beginn der Behandlung erhalten hatten, deskriptiv analysiert, mit Ausnahme der Studienteilnehmenden im Placebo-Behandlungsarm (PK-Set). Sicherheitsendpunkte im Zusammenhang mit der Placebo-Auslaufphase, Entzugserscheinungen und Rebound-Schlafstörungen wurden für alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Placebo-Auslaufbehandlung erhalten hatten (*treatment withdrawal set*), deskriptiv analysiert. Alle anderen Sicherheitsendpunkte wurden für alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der doppeltverblindeten Studienbehandlung erhalten hatten, deskriptiv analysiert (Sicherheitsset). UEs wurden mit MedDRA Version 22.1 kodiert. UEs wurden deskriptiv nach dem gesamten Behandlungszeitraum und/oder getrennt nach Studienzeitraum zusammengefasst. AESIs und SUEs wurden nur für den gesamten Behandlungszeitraum beschrieben. Wie im Protokoll definiert, bezieht sich der gesamte Behandlungszeitraum auf den Zeitraum vom Beginn der Behandlung in der doppelverblindeten Studie bis zu 30 Tagen nach dem Ende der Behandlung in der doppeltverblindeten Studie oder der Aufnahme in die Nachbeobachtungsstudie ID-078A303.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Unterstützende Analysen** Die Hauptanalyse, die für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt wurde, wurde unter Verwendung des Per-Protocol-Sets wiederholt, um die Auswirkungen größerer Protokollabweichungen (eine Untergruppe wichtiger Protokollabweichungen) und die Nichteinhaltung (engl. *non-compliance*) der Studienbehandlung zu bewerten. Bei diesen Analysen wurde die MAR-Annahme (engl. *missing at random*) zugrunde gelegt. Die Auswirkungen einer Abweichung von der Annahme, dass die Kovarianzstruktur zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich ist, wurden untersucht, indem die Hauptanalysen unter Verwendung von zwei zusätzlichen Arten von Kovarianzstrukturen erneut durchgeführt wurden. Erstens wurde die Annahme einer gemeinsamen gruppeninternen SD durch Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, die für jede Behandlungsgruppe spezifisch war,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gelockert. Zweitens wurde die restriktivere Toeplitz-Struktur verwendet, die allen Behandlungsgruppen verwendet. **Subgruppenanalysen** Es wurden Subgruppenanalysen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, um den Behandlungseffekt (d. h. Daridorexant im Vergleich zu Placebo) in verschiedenen Untergruppen zu untersuchen: • Alter: < 65, ≥ 65 Jahre • Geschlecht: Männlich, weiblich • Region: US, andere (nicht-US) Für jede Subgruppe wurde das gleiche Modell wie für die Hauptanalyse (lineares Modell mit gemischten Effekten) verwendet. Zu beachten ist, dass die Altersgruppe nicht als Kovariate in das Modell für die Subgruppenanalyse nach Alter aufgenommen wurde. Die Schätzungen der Behandlungseffekte (LS-Mittelwert plus 95 %-Konfidenzintervall [KI]) wurden über Forest Plots dargestellt. **Post-hoc-Analysen** Für den primären Endpunkt, die Veränderung von Baseline in LPS, wurden die folgenden Post-hoc-Analysen definiert: Die LPS-Daten wurden für die Analysen log-transformiert, da die Baseline-Werte besser zu einer Log-Normal-Verteilung als zu einer Normalverteilung passten. Die beobachteten Werte zu Baseline, Monat 1 und Monat 3 sowie die Veränderungen gegenüber Baseline (einschließlich des geometrischen Mittelwerts [und SD] des Verhältnisses von Baseline zu Post-Baseline) wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst. Mithilfe eines MMRM-Modells wurden die log-transformierten Werte von LPS analysiert. Das Analysemodell berücksichtigte den log-Baseline-Wert von log-LPS, den Altersstratifizierungsfaktor (< 65; ≥ 65 Jahre), die Behandlung (höhere Dosis; niedrigere Dosis; Placebo), die Visite (Monat 1; Monat 3) und die Interaktion von Behandlung nach Visite und log-Baseline nach Visite. Dasselbe Modell wurde unter Verwendung der Veränderung der logarithmisch transformierten Daten (d. h. log[post-baseline/baseline]) als Reaktion angepasst, um das LSGM-Verhältnis von post-baseline zu Baseline für jede Behandlungsgruppe und Visite nach Baseline zu schätzen. Der *Least squares geometric mean* (LSGM) und das LSGM-Verhältnis von Post-Baseline zu Baseline für jede Behandlungsgruppe und jede Visite wurden einschließlich der zugehörigen SEs und 95 %-KIs angezeigt. Das LSGM-Behandlungsgruppenverhältnis (entspricht auch dem Behandlungsverhältnis des jeweiligen LSGM-Verhältnisses [post-baseline/baseline]) für den Vergleich von höherer Dosis vs. Placebo und niedrigerer Dosis vs. Placebo wurde zusammen mit den zugehörigen SE, 95 %-KI und dem unangepassten zweiseitigen p-Wert angezeigt. Zur Beurteilung der Normalitätsannahme des Mixed model for repeated measurements (MMRM) wurden für jedes statistische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Modell QQ-Plots und Histogramme (einschließlich einer Überlagerung einer Normaldichtekurve) der studentisierten Residuen, Abbildungen zum Vergleich der studentisierten Residuen mit den vorhergesagten Residuen und Abbildungen zum Vergleich der studentisierten Residuen mit log (Baseline)-Werten erstellt. Zum Vergleich wurden die gleichen Diagramme für die MMRM-Hauptmodelle erstellt, die zur Anpassung der nicht transformierten Daten verwendet wurden. Die Modellanpassung sowohl der log-transformierten als auch der nicht-transformierten Daten wurde anhand des Akaike-Informationskriteriums verglichen. Es wurden auch Analysen für alle Subgruppen durchgeführt, wie in Abschnitt 9.8.2.2.5 definiert. Für jede Subgruppe wurden die gleichen Modelle wie oben dargestellt angepasst. Zu beachten ist, dass die Altersgruppe nicht als Kovariate in das Modell für die Subgruppenanalyse nach Alter aufgenommen wurde. Die Schätzungen der Behandlungseffekte im Vergleich zwischen aktiver Behandlung und Placebo (LSGM-Behandlungsgruppenverhältnis plus 95 %-KI) wurden in Form von Forest Plots dargestellt. Im Rahmen der Erstellung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung von Daridorexant wurden weitere Analysen durchgeführt, welche im Modulkapitel 4.2.5.2 dargestellt werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 39
13a	Anzahl der Studienteilnehmenden für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmenden: n = 930** • Placebo: n = 310 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 310 • Daridorexant 50 mg: n = 310 **b) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 927** • Placebo: n = 309 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 310 • Daridorexant 50 mg: n = 308 **c) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 930** • Placebo: n = 310 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 310 • Daridorexant 50 mg: n = 310
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbruch vor der Behandlungsphase** Von den 930 randomisierten Studienteilnehmenden erhielten 927 eine doppelblinde Studienbehandlung. **Abbruch der Studienbehandlung während der Behandlungsphase** Von den 927 Studienteilnehmenden, die eine doppelblinde Studienbehandlung erhielten, brachen 74 (74/927 = 8 %) Studienteilnehmende die Studienbehandlung vorzeitig ab. Bei 25

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmenden geschah dies auf eigenen Wunsch (engl. „withdrawal by the subject“): • 9 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 8 Studienteilnehmende, die 25 mg[b] Daridorexant erhielten und • 8 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielten. 20 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf Grund von UEs ab: • 10 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 7 Studienteilnehmende, die 25 mg[b] Daridorexant erhielt und • 3 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielt 15 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf von fehlender Wirksamkeit ab: • 4 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 5 Studienteilnehmende, die 25 mg[b] Daridorexant erhielten und • 6 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielten 5 Studienteilnehmende konnten nicht nachverfolgt werden (lost-to-follow-up): • 3 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 1 Studienteilnehmende, die 25 mg[b] Daridorexant erhielt und • 1 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielt 8 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung aus „anderen“ Gründen ab: • 2 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 2 Studienteilnehmende, die 25 mg[b] Daridorexant erhielten auf Grund eines Randomisierungsfehlers (Einschlusskriterien wurden nicht erfüllt, der Studienteilnehmende brach die Behandlung am dritten Tag ab) und • 4 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielten Eine Studienteilnehmende in der Daridorexant 25 mg[b]-Gruppe starb aufgrund eines SUE (Herzstillstand), das von der Fachperson als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen wurde. **Studienabbrüche** 77 randomisierte Studienteilnehmende (8,3 %) brachen die Studie vorzeitig ab. In allen Behandlungsgruppen war "Abbruch durch die Studienteilnehmenden" der Hauptgrund für den Studienabbruch (35 Studienteilnehmende; 13, 10 bzw. 12 Studienteilnehmende in den Gruppen Daridorexant 25 mg[b], 50 mg und Placebo; 13 Studienteilnehmende (1,4%;) brachen die Studie aufgrund von UEs ab: 4, 2 bzw. 7; zusätzlich starb eine Studienteilnehmende (siehe oben); 6 Studienteilnehmende (0,6 %; 1, 2 bzw. 3 Studienteilnehmende) konnten nicht weiter verfolgt werden; 22

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmende (2,4 %) brachen die Studie aus anderen Gründen ab (3, 11 bzw. 8 Studienteilnehmende).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Allgemeine Angaben zum Studienzeitraum** • Beginn der Studie (Rekrutierung): Juni 2018 • Erste Patientenaufnahme: 04. Juni 2018 • Studienende: 25. Februar 2020 **Studiendauer** Auf eine Screening-Phase von 7 bis 18 Tagen, folgte eine 13- bis 24-tägige einfachverblindete Einführungsphase mit zwei PSG-Nächten, nachdem die Studienteilnehmenden mindestens 7 tägliche SDQ-Einträge eingetragen hatten, eine 84-tägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfachverblindete Placebo-Phase von 7 Tagen und einer 30-tägigen Sicherheitsbeobachtungsphase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

b: In der Studie D-078A301 wurden zwei Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppe mit 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

Abkürzungen

AASM: Amerikanische Akademie für Schlafmedizin (engl. American Academy of Sleep Medicine); AESI: Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (engl. adverse event of special interest); AHI: Apnoe/Hypopnoe-Index; ALT: Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRP: Brustkrebsresistenzprotein; BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best Supportive Care; BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; CSR: klinischer Studienbericht (engl. clinical study report); CRO: Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract research organization); C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und - verhalten der Columbia Universität (engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale); DBP: diastolischer Blutdruck; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); eCRF: elektronische Studienakte (engl. electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EOS: Ende der Studie (engl. end of study); EOT: Ende der Behandlung (engl. End of Therapy); FAS: Full analysis set; FDA: US-amerikanische Food and Drug Administration; ICF: Formular für die Erfassung der Einwilligung zur Studienteilnahme nach Aufklärung durch die ärztliche Fachperson; IDMC: unabhängiges Datenkontrollkommittee (engl. Independent Data Monitoring Committee); IMPD: Dossier für das Prüfpräparat (engl. Investigational Medicinal Product Dossier); IRT: Interactive Response Technology; ISB: unabhängiges Sicherheitskommittee der Studie (engl. Independent Safety Board: ISB); ISI: Insomnia Severity Index; KSS: Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden (engl. Karolinska Sleepiness Scale); KVT: kognitive Verhaltenstherapie (engl. cognitive behavioral therapy); LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); LS: least squares; MCP: Mehrfachvergleichsverfahren; PLMAI: Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (engl. Periodic limb movement with arousal index); PSG: Polysomnographie; PT: bevorzugter Begriff (preferred term); QTc: QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz; QTcB: QT-Intervall korrigiert nach der Bazett-Formel; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel; REM: Rapid eye movement; S1: Schlafstadium eins; S2: Schlafstadium zwei; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); SWS: Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

a: Patient erhielt mindestens eine Dosis der einfachverblindeten Run-In-Behandlung; b: 3 Studienteilnehmende (2 Studienteilnehmende im Daridorexant 50 mg-Arm und ein Studienteilnehmender im Placebo-Arm) wurden aus der Studie ausgeschlossen, bevor sie eine doppelblinde Behandlung erhielten, da sie die Zulassungskriterien nicht erfüllten und irrtümlich randomisiert worden waren; c: Ein Patient schloss die doppelblinde Behandlung ab, begann aber nicht mit der Run-Out-Behandlung; der Patient beendete die Studie; d: Patient schloss das 30-Tage-Follow-up-Telefonat ab.

UE: unerwünschtes Ereignis

Abbildung 39: Flow-Chart Studie ID-078A301

Tabelle 4-341 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Studienziel** Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von 10 mg[b], 25 mg[b] und 50 mg Daridorexant bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung. Weitere, explorative Zielkriterien der Studie umfassten die Bewertung der Wirksamkeit von 10 mg[b], 25 mg[b] und 50 mg Daridorexant auf subjektive Schlafparameter (unter Verwendung des SDQ) und die Tagesfunktion (unter Verwendung des IDSIQ) bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung während einer Langzeitbehandlung. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden lediglich die Studienergebnisse für die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant berichtet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie ID-078A303 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, parallele, randomisierte, Placebo-kontrollierte Nachbeobachtungsstudie zu den Studien ID-078A301 (abgekürzt 301) und ID-078A302 (abgekürzt 302) der Phase III mit 3 verschiedenen Dosierungen von Daridorexant bei erwachsenen und älteren Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnischer Störung. Die Studie war insofern randomisiert, als Studienteilnehmende, die in den Studien 301 und 302 einem Daridorexant-Arm zugewiesen worden waren, in der Studie ID-078A303 (abgekürzt 303) die gleiche Daridorexant-Dosis (10 mg[b], 25 mg[b] oder 50 mg) erhielten, während Studienteilnehmende, die in den Studien 301 und 302 dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren, in der Nachbeobachtungsstudie erneut randomisiert wurden und entweder Placebo oder 25 mg[b] Daridorexant im Verhältnis 1:1 erhielten. Die Zuteilung der Behandlung für diese beiden Gruppen wurde nach Alter in zwei Kategorien stratifiziert: < 65 und ≥ 65 Jahre (basierend auf dem Alter bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302). Studienteilnehmende, die die doppeltverblindete Studienbehandlung und die Placebo-Auslaufphase der Studien 301 und 302 abgeschlossen hatten und zu einer Teilnahme an der Studie 303 einwilligten, konnten an der Nachbeobachtungsstudie 303 teilnehmen. Es wurde davon ausgegangen, dass etwa 1.260 Studienteilnehmende (ca. 70 % der Gesamtzahl der in den Studien 301 und 302 randomisierten Studienteilnehmenden) an Studie 303 teilnehmen würden, vorausgesetzt, dass alle Studienzentren aus den vorausgegangenen Studien teilnahmen. Von 112 Studienzentren mit 1.854 randomisierten Studienteilnehmenden in den Studien 301 und 302 nahmen 94

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienzentren mit 804 Studienteilnehmenden an der Nachbeobachtungsstudie 303 teil. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov (NCT03679884) und EudraCT (2017-004644-38) registriert. **Allokation**: randomisiert basierend auf der Zuteilung in den Studien 301 und 302 (Zuteilungsverhältnis für Studienteilnehmende aus den Placebo-Behandlungsarmen 1:1) **Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmende **Verblindung**: Doppelblind **Studienhorizont**: • Nachbeobachtungsstudie 303: Behandlungsphase (40 Wochen), Sicherheitsnachbeobachtungsphase (30 Tage) • Vorhergegangene Studien 301 und 303: Behandlungsphase von 12 Wochen **Design**: Parallel, Placebo-kontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (Global; 04.07.2018)**
		- Erfordernis der Empfängnisverhütung:
		  - Es wurden zusätzliche zu Hause durchzuführende Urin-Schwangerschaftstests eingeführt, um eine monatliche Beurteilung der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter zu gewährleisten.
		- Verbotene begleitende Medikation:
		  - Es wurde klargestellt, dass die Behandlung mit einem anderen Prüfarzneimittel eine verbotene Begleittherapie darstellt.
		- Randomisierung:
		  - Es wurde klargestellt, dass Studienteilnehmende, die in den Studien 301 oder 302 in den Placebo-Arm randomisiert wurden, in der Studie 303 im Verhältnis 1:1 entweder auf Placebo oder Daridorexant 25 mg[b] randomisiert wurden, wobei die Behandlungszuteilung nach Alter in zwei Kategorien (< 65 und ≥ 65 Jahre, entsprechend dem bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302 angegebenen Alter) stratifiziert wurde.
		Amendment 2 (Global; 17.02.2020)
		• Interimsanalysen:
		  - Zwei Interimsanalysen zur Sicherheit und Wirksamkeit wurden hinzugefügt, um die Zulassungsanträge zu unterstützen. Eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		optionale zweite Interimsanalyse zur Sicherheit wurde hinzugefügt. Diese sollte durchgeführt werden, falls dies zur Erfüllung der Anforderungen der Gesundheitsbehörde erforderlich sein würde. Die erste Interimsanalyse sollte durchgeführt werden, wenn alle Studienteilnehmenden, welche während der gesamten, jeweiligen, vorhergegangenen Studie (301 oder 302) und der Nachbeobachtungsstudie 303 in derselben Behandlungsgruppe verblieben, die 14. Woche (Visite 3) erreichten. Die Studienteilnehmenden sollten somit zum Zeitpunkt der Interimsanalyse mindestens eine sechsmonatige doppelblinde Behandlung, kombiniert aus der Dauer der vorhergegangenen Studien und der Nachbeobachtungsstudie, erhalten haben. - Es wurde klargestellt, dass die Studienteilnehmenden sowie die Prüfärzte während der gesamten Studiendauer verblindet blieben, um die Integrität der Studie nach der Interimsanalyse/den Interimsanalysen zu wahren. Das Personal des Sponsors, das an der Datenerhebung und der medizinischen Überwachung der Nachbeobachtungsstudie beteiligt war, verblieb ebenfalls bis zum Ende der Studie verblindet. • Klarstellung der Endpunkte (Änderung am Protokoll der Studie 303, nachdem das erste Studienprotokoll freigegeben wurde): - Endpunkte für Epworth Sleepiness Scale© (ESS©), Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S) wurde hinzugefügt. - Der Endpunkt für die subjektive Schlafeffizienz wurde entfernt. - Columbia Suicide Severity Rating Scale© (C-SSRS©) sollte zusätzlich für die Placebo-Run-Out-Periode ausgewertet werden. - Rebound-Insomnie sollte nur mit empfundener Gesamtschlafdauer (sTST) bewertet werden (empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn [sWASO] und empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) wurden entfernt). - Visuelle Analogskala (VAS) -Werte für die Wachheit am Tag und die Tagesaktivität wurden als explorative

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsendpunkte und nicht als Sicherheitsanalysen durchgeführt. - Zusätzlicher Endpunkt wurde hinzugefügt, der die Anzahl (%) der Studienteilnehmenden mit ≥ 6 Punkte Rückgang des Insomnia Severity Index© (ISI©) -Gesamtwerte gegenüber Baseline analysierte. • Erfordernis der Empfängnisverhütung: - Eine formale Dokumentation der Vasektomie oder des Eileiterverschlusses/der Eileiterunterbindung einer Studienteilnehmerin war nicht erforderlich. Die Prüfperson konnte die Informationen während der medizinischen Befragung der Studienteilnehmenden einholen. • Unerwünschte Ereignisse (UE): - Definition und Meldung von Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch und Behandlungsfehler als UEs. - Meldung/Übertragung der laufenden Anamnese, unerwünschter Ereignisse und Begleittherapien aus den vorhergegangenen Studien in die Datenbank der Nachbeobachtungsstudien. • Subgruppenanalysen: - Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Bei Visite 1 beurteilte Kriterien: 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung vor einem für die Studie erforderlichen Vorgang. 2. Abschluss der doppeltverblindeten Studienbehandlung und Placebo-Run-Out-Periode in der Studie 301 oder 302. 3. Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde folgendes verlangt: - Negativer Urin-Schwangerschaftstest (Ende der Behandlung Studie 301 oder 302). - Zustimmung zur Anwendung des im Protokoll vorgeschriebenen Verhütungsplans ab der ersten Visite bis mindestens 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung. **Ausschlusskriterien** Bei Visite 1 beurteilte Kriterien: 1. Instabiler medizinischer Zustand, signifikante medizinische Störung oder akute Erkrankung oder EKG-, C-SSRS©-, hämatologische oder biochemische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Testergebnisse in Studie 301 oder 302, die nach Einschätzung der Prüfperson die Sicherheit der/des Studienteilnehmenden beeinträchtigen oder die Beurteilung der Studie beeinträchtigen könnten. 2. Für weibliche Studienteilnehmerinnen: Stillen oder Planung, während der Studie schwanger zu werden. 3. Positiver Urintest auf Benzodiazepine, Barbiturate, Cannabinoide, Opiate, Amphetamine oder Kokain.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienorganisation** • Multizentrisch • Im Rahmen dieser Studie wurden an 94 Standorten in 14 Ländern (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Südkorea, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Ungarn und die USA) Studienteilnehmende aufgenommen und randomisiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionen** Studienteilnehmende, die in den Studien 301 oder 302 dem Placebo-Arm zugeteilt worden waren, wurden in der Nachbeobachtungsstudie erneut randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 25 mg[b] Daridorexant in einem Verhältnis von 1:1. Die Zuteilung zur Behandlung wurde nach Alter in 2 Kategorien stratifiziert: < 65 und ≥ 65 Jahre (basierend auf dem Alter bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302). Studienteilnehmende, die in der Studie 301 oder 302 einem Daridorexant-Arm zugewiesen worden waren, erhielten dieselbe Daridorexant-Dosis (10 mg[b], 25 mg[b] oder 50 mg) in dieser Nachbeobachtungsstudie. • Daridorexant (ACT-541468): 10 mg[b] • Daridorexant (ACT-541468): 25 mg[b] • Daridorexant (ACT-541468): 50 mg • Placebo Daridorexant (ACT-541468) oder ein entsprechendes Placebo wurden als Tabletten einmal täglich zur Schlafenszeit während der doppeltverblindeten Behandlungsphase oral verabreicht. Datum und Uhrzeit der Behandlungseinnahme wurden von den Studienteilnehmenden in der letzten Woche jeder aufeinanderfolgenden 4-wöchigen Periode während der doppeltverblindeten Behandlungsphase (die erste 4-wöchige Periode begann an Tag 1 nach der Randomisierung der Studienteilnehmenden bei Visite 1) und täglich während der Placebo-Run-Out-Periode im SDQ erfasst. Daridorexant wurde von Idorsia als Filmtabletten in einer Stärke von 10 mg[b], 25 mg[b] und 50 mg bereitgestellt. Das zu Daridorexant äquivalente Placebo wurde von Idorsia als identische Tabletten, mit denselben inaktiven Bestandteilen (Hilfsstoffen), geliefert. Dosisanpassungen der Studienbehandlung waren nicht zulässig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sicherheitsendpunkte** • Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse (TEAEs) bis zu 30 Tage nach der doppeltverblindeten Studienbehandlung oder Abbruch der Behandlung. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) bis zu 30 Tage nach der doppeltverblindeten Studienbehandlung oder Abbruch der Behandlung. • UEs, die zum vorzeitigen Abbruch der doppeltverblindeten Studienbehandlung führten. • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) nach Beurteilung durch den unabhängigen Sicherheitsausschuss (ISB): - Narkolepsie-artige Symptome (d. h. Übermäßige Tagesschläfrigkeit [engl. *excessive daytime sleepiness*, EDS], Kataplexie und komplexes Schlafverhalten einschließlich Halluzinationen/Schlaflähmungen) - Selbstmord/Selbstverletzung. • Veränderung von Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27), Visite 5 (Woche 40) und Visite 6 (Woche 41, Auslaufphase) im ESS©-Gesamtwert. • Veränderung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Pulsfrequenz) von der Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27) und Visite 5 (Woche 40). • Veränderung des Körpergewichts von Baseline bis Visite 5 (Woche 40). • Auffällige EKG-Anomalien während der doppeltverblindeten Studienbehandlung. • Veränderung der EKG-Parameter von Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27), Visite 5 (Woche 40) und Visite 6 (Woche 41, Auslaufphase). • Auffällige Laboranomalien während der Behandlung in der doppeltverblindeten Studie. • Veränderung der Laborparameter von der Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27), Visite 5 (Woche 40) und Visite 6 (Woche 41, Auslaufphase). • Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten während der doppeltverblindeten Studienbehandlung und während der Placebo-Run-Out-Periode auf der Grundlage des C-SSRS©. • Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen des BWSQ-Gesamtwerts, des Auftretens relevanter UEs und ausgeprägter EKG-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anomalien zwischen der letzten Bewertung der doppeltverblindeten Behandlung (Visite 5, Woche 40) und dem Ende der Placebo-Run-Out-Periode (Visite 6, Woche 41). • Rebound-Insomnie, bewertet anhand der Veränderung von Baseline bis zur Placebo-Run-Out-Periode in der sTST. • Residualeffekt am nächsten Morgen (im Protokoll als "Residualeffekt am nächsten Tag" bezeichnet), bewertet anhand der Veränderung des morgendlichen Müdigkeitswerts auf der SDQ-VAS (mm) gegenüber Baseline im Laufe der Zeit. Der genutzte VAS-Wert ist hierbei die Bewertung der Studienteilnehmenden zu ihrer morgendlichen Schläfrigkeit (aus "the way you feel this morning"). • Veränderung von Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27) und Visite 5 (Woche 40) in der SDS©. **Explorative Wirksamkeitsendpunkte** • Veränderung von Baseline über die Zeit in sTST. sTST ist die Gesamtschlafzeit, die als Antwort auf Frage 9 des SDQ angegeben wurde ("In total, how long did you sleep last night?"). • Veränderung von der Baseline über die Zeit in sLSO. sLSO ist die selbst angegebene Zeit bis zum Einschlafen, die als Antwort auf Frage 5 des SDQ ("How long did it take you to fall asleep?") angegeben wurde. • Veränderung der empfundenen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) im Vergleich zur Baseline. sWASO ist die von den Studienteilnehmenden selbst angegebene Zeit, die sie nach dem Einsetzen des Schlafs wach waren, wie sie als Antwort auf Frage 7 des SDQ ("In total, how long did these awakenings last?") angegeben wurde. • Veränderung des IDSIQ-Werts (d. h. Gesamtwert, Werte für die Domänen Wachheit/Kognition, Stimmung und Schläfrigkeit) gegenüber Baseline im Zeitverlauf. • Veränderung der Werte auf der SDQ-VAS (mm) gegenüber Baseline im Laufe der Zeit. Die VAS-Werte sind die Bewertungen der Studienteilnehmenden zu den Fragen "the quality of your sleep last night", "the depth of your sleep last night", Wachheit am Tag (aus "your daytime alertness today") und Tagesaktivität (aus "your daily ability to function today"). • Veränderung der ISI©-Werte von Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27) und Visite 5 (Woche 40).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anzahl (%) der Studienteilnehmenden mit einer Abnahme des ISI©-Gesamtwerts um ≥ 6 Punkte von der Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27) und Visite 5 (Woche 40). • Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der selbstberichteten Wachphasen gegenüber Baseline im Zeitverlauf. Die Anzahl der selbstberichteten Wachphasen ist die Summe der Antworten auf Frage 6 des SDQ ("How many times did you wake up, not counting your final awakening?"). • Veränderung des PGA-S-Werts (Tagessymptome) gegenüber Baseline im Zeitverlauf. • Veränderung des PGI-C-Werts (Tagessymptome) gegenüber Baseline im Zeitverlauf.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach dem Studienbeginn gab es keine Änderung der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich bei der Studie 303 um eine Erweiterung der Phase-III-Studien 301 und 302 handelte, gab es keine Überlegungen zum statistischen Stichprobenumfang. Es wurde davon ausgegangen, dass etwa 1.260 Studienteilnehmende (ca. 70 % der Gesamtzahl der in den Bestätigungsstudien 301 und 302 randomisierten Studienteilnehmenden) an der langfristigen Nachbeobachtungsstudie 303 teilnehmen würden, vorausgesetzt, dass alle Standorte aus den vorhergegangenen Studien 301 und 302 an der Studie teilnahmen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Eine Zwischenanalyse wurde mit dem Stichtag am 22. Juli 2020 durchgeführt. Der Zeitpunkt wurde bestimmt, wenn alle Studienteilnehmenden, die die Studienbehandlung nicht vorzeitig abbrachen, mindestens Visite 3 erreicht hatten, um Daten für mindestens sechs Monate kumulativer doppeltverblindeter Studienbehandlung zu erhalten. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse wurden in einem Zwischenstudienbericht beschrieben und umfassten alle Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bis zum Stichtag 22. Juli 2020. Eine zusätzliche Zwischenanalyse der Sicherheitsdaten aus Studie 303 wurde für die Erstellung des 120-Tage-Sicherheits-Update-Berichts vorgenommen, wie mit der FDA vereinbart, wobei aktualisierte Sicherheitsdaten bis zu einem Stichtag am 16. November 2020 ausgewertet wurden. Es wurde keine Anpassung für Mehrfachtests vorgenommen. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (IDMC) und das ISB bewerteten die Sicherheit von Daridorexant regelmäßig gemäß der IDMC- bzw. ISB-Charta. **Vorzeitiger Studienausschluss oder Studienabbruch**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Falle einer vorzeitigen Aussetzung oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie musste der Sponsor die Prüfärzte, die unabhängige Ethikkommissionen (IEC), die institutionellen Prüfstellen (IRB) und gegebenenfalls die Gesundheitsbehörden unverzüglich informieren und die Gründe für die Aussetzung oder den Abbruch angeben. Wäre die Studie aus irgendeinem Grund unterbrochen oder vorzeitig beendet worden, hätte die ärztliche Fachperson - in Absprache mit dem Sponsor - alle eingeschriebenen Studienteilnehmenden unverzüglich informieren müssen und für ihre angemessene Behandlung und Nachsorge sorgen sowie den Studienteilnehmenden erklären müssen, welche Behandlung/medizinische Versorgung gemäß den örtlichen Vorschriften notwendig und verfügbar wäre. Der Sponsor konnte die ärztliche Fachperson über zusätzliche Verfahren informieren, die zu befolgen waren, um sicherzustellen, dass die Interessen der Studienteilnehmenden angemessen berücksichtigt wurden. Wenn die medizinische Prüfperson die Teilnahme an der Studie ohne vorherige Zustimmung des Sponsors aussetzte oder beendete, musste er darüber hinaus die Mitarbeiter des Sponsors und das IEC/IRB unverzüglich informieren und beiden eine ausführliche schriftliche Erklärung über den Abbruch oder die Aussetzung vorlegen. Wenn das IEC/IRB seine Genehmigung/befürwortende Stellungnahme zur Studie aussetzte oder beendete, musste die ärztliche Fachperson das Personal des Sponsors unverzüglich informieren und eine ausführliche schriftliche Erklärung über die Beendigung oder Aussetzung vorlegen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde von einer unabhängigen CRO erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Studienteilnehmende, die in den Studien 301 und 302 dem Placebo-Arm zugewiesen worden waren, wurden in der Nachbeobachtungsstudie erneut randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 25 mg[b] Daridorexant im Verhältnis 1:1, wobei die Behandlungszuweisung nach Alter in zwei Kategorien (< 65 und ≥ 65 Jahre, basierend auf dem Alter bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302) stratifiziert wurde. Die Teilnehmenden, die in den Studien 301 und 302 den Daridorexant-Armen zugewiesen wurden, erhielten in der Erweiterungsstudie die gleiche Dosis.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Bei Visite 1, nachdem das Formular mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben und überprüft worden war, dass der Studienteilnehmende alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllte, setzte sich die ärztliche Fachperson/beauftragte Person mit dem IRT-System in Verbindung, um die dem Studienteilnehmende zugewiesenen Behandlungskit-Nummern zu erhalten. Das IRT-System wies die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nummer des Behandlungskits zu, die mit dem gemäß der Randomisierungsliste zugewiesenen Behandlungsarm übereinstimmte. Bei Visite 3, Visite 4 und Visite 5 setzte sich die ärztliche Fachperson bzw. die beauftragte Person mit dem IRT-System in Verbindung, und die Studienteilnehmenden erhielten das Behandlungsset, das dem gemäß der Randomisierungsliste zugewiesenen Behandlungsarm entsprach. Während der Placebo-Run-Out-Periode erhielten die Studienteilnehmenden eine einfachverblindete Placebobehandlung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von einer unabhängigen CRO mit SAS Version 9.4 erstellt und streng vertraulich behandelt. Bei Visite 3, Visite 4 und Visite 5 setzte sich die ärztliche Fachperson bzw. die beauftragte Person mit dem IRT-System in Verbindung, und die Studienteilnehmenden erhielten das Behandlungsset, das dem gemäß der Randomisierungsliste zugewiesenen Behandlungsarm entsprach.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Verblindung in der Behandlungsphase** Von der Randomisierung (Visite 1) bis zum Ende der Studienbehandlung wurde die Studie in doppeltverblindeter Form durchgeführt. Die Studienteilnehmenden, die ärztliche Fachperson und das Personal des Studienzentrums sowie das Personal für das klinische Monitoring waren bis zum Ende der Studie 303 gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Die Mitarbeiter des Sponsors waren für die Dauer ihrer Beteiligung an der Durchführung der Studie hinsichtlich der Zuweisung der Studienbehandlung verblindet. • a) verblindet • b) verblindet • c) verblindet **Verblindung in der Auslaufphase (run-out)** Während der Placebo-Run-Out-Periode wurde die Placebobehandlung einfachverblindet verabreicht. Die Studienteilnehmenden blieben bis zum Ende der Placebo-Run-Out-Periode gegenüber der Studienbehandlung verblindet und wurden nicht über den Wechsel der Behandlung zu Beginn der Placebo-Run-Out-Periode informiert. Die Prüfärzte und das Studienpersonal, die Überwacher, das Personal des Sponsors und die an der Durchführung der Studie beteiligten CROs waren hinsichtlich der während der Placebo-Run-Out-Periode verabreichten Behandlung nicht verblindet. • a) verblindet • b) nicht verblindet • c) nicht verblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Aussehen, Anzahl der Kapseln und Einnahmezeit von Daridorexant (Studienbehandlung) und Placebo (Vergleichsbehandlungen)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit** Sofern nicht anders angegeben, wurde für die Tabellen und Auflistungen der Sicherheitsdaten das Safety Analyses Set (SAS) verwendet. Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Sicherheitsdaten wurden aufgelistet. Somit wurden die Sicherheitsdaten deskriptiv analysiert und berichtet. Sofern nicht anders angegeben, umfassten die Tabellen mit den zusammenfassenden Angaben zu den UEs mit der Behandlung einhergehende UEs (TEAEs), die während der Nachbeobachtungsstudie auftraten, d. h. UEs, die am oder nach dem Beginn der Behandlung in der doppeltverblindeten Studie begannen oder sich verschlimmerten, und zwar bis zu 30 Tage nach dem Ende der Behandlung in der doppeltverblindeten Studie. UEs, die während einer geplanten oder ungeplanten Unterbrechung der Behandlung in der doppeltverblindeten Studie (z. B. Auslaufen des Placebos, Sicherheitsnachuntersuchungen) begannen oder sich verschlimmerten und in das mit der Behandlung einhergehende Zeitfenster fielen, wurden als TEAEs betrachtet. UEs wurden mit MedDRA Version 22.1 kodiert. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Studienteilnehmenden, bei denen während der Nachbeobachtungsstudie ein mit der Behandlung einhergehendes UE auftrat (einschließlich SUEs, AESIs nach Beurteilung durch das ISB, UEs, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung im Rahmen der doppeltverblindeten Studie führten, und UEs, die zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung im Rahmen der doppeltverblindeten Studie führten), wurden nach SOC und/oder PT und/oder maximalem Schweregrad zusammengefasst. Jede AESI-Kategorie (d. h. Narkolepsie-artige Symptome im Zusammenhang mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit, Narkolepsie-artige Symptome im Zusammenhang mit komplexem Schlafverhalten einschließlich Schlaflähmung und Halluzinationen, Narkolepsie-artige Symptome im Zusammenhang mit Kataplexie und Suizid/Selbstverletzung) wurde nach PT separat zusammengefasst. Studienteilnehmende, bei denen mehrere Schweregrade für ein UE gemeldet wurden, wurden unter dem für das Ereignis aufgezeichneten maximalen Schweregrad zusammengefasst. Abgesehen von den Zusammenfassungen des Auftretens, bei denen jedes Ereignis gezählt wurde, wurden Studienteilnehmenden mit mehrfachem Auftreten eines UEs nur einmal in der UE-Kategorie (z. B. SOC, PT) gezählt. Wenn sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ein einzelnes UE in derselben Behandlungsgruppe verschlimmerte, wurde dieses Ereignis als ein Ereignis gezählt. Die UEs wurden nach absteigender Häufigkeit sortiert, zuerst in der Daridorexant 50 mg-Dossierung, dann in der Daridorexant 25 mg[b]- Dossierung, dann in der Daridorexant 10 mg[b]- Dossierung, dann in der Placebo-Behandlungsgruppe und schließlich in der Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg- Dossierung. Nach dieser Reihenfolge wurden die SOCs in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, wobei die PTs innerhalb jeder SOC in alphabetischer Reihenfolge sortiert waren. Alle UEs wurden aufgelistet, einschließlich der UEs, die zu Beginn der doppeltverblindeten Studienbehandlung als bereits bestehend erfasst wurden. Für Studienteilnehmende, die nicht doppeltverblindet waren, und für Studienteilnehmende, die zwar randomisiert waren, aber nicht an der doppeltverblindeten Studie teilgenommen haben, wurde eine Liste der UEs erstellt. Darüber hinaus wurde eine separate Auflistung für Todesfälle mit Todesursache erstellt. UEs, die zur Beurteilung eingereicht wurden, wurden aufgelistet und separat gekennzeichnet: UEs, die als AESIs gewertet wurden, und UEs, die nach dem Urteil der die ärztlichen Fachperson als AESIs angesehen wurden. Die Anzahl der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Fall, der zur ISB-Bewertung vorgelegt wurde, wurde zusammengefasst und aufgelistet. **Explorative Wirksamkeitsendpunkte** Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung des FAS durchgeführt. sTST, sWASO und sLSO wurden von den Studienteilnehmenden in Stunden und Minuten angegeben und für die Analyse in Minuten umgerechnet. Der IDSIQ-Gesamtwert sowie die Werte für die Domänen Schläfrigkeit, Wachheit/Kognition und Stimmung basierten auf der Summe der von den Studienteilnehmenden angegebenen Antworten auf die IDSIQ-Fragen. Für den Gesamtwert wurden alle Antworten auf die Fragen (jeweils auf einer Skala von 0 bis 10, nur ganze Zahlen) addiert. Für jede Domäne wurden die Frage-Werte in den jeweiligen Domänen addiert. Die Werte konnten zwischen 0 und 140 (Gesamtwert), 0 und 40 (Domäne Schläfrigkeit), 0 und 60 (Domäne Wachheit/Kognition) und 0 und 40 (Domäne Stimmung) liegen, wobei höhere Werte eine stärkere Belastung durch die Krankheit während des Tages anzeigten. Eine Darstellung der mittleren Veränderung von der Baseline über die Zeit für die sTST-, sWASO-, sLSO- und IDSIQ-Gesamtwert, die Domäne Schläfrigkeit, die Domäne Wachheit/Kognition und die Domäne Stimmung wurde deskriptiv zusammengefasst. Die beobachteten Werte und die Veränderungen gegenüber der Baseline im Laufe der Zeit wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für jede Baseline-Definition nach Altersgruppe beim Screening in den vorhergegangenen Studien 301 oder 302 (< 65; ≥ 65 Jahre) und insgesamt unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Es wurden zwei Baseline-Definitionen verwendet: • Baseline Bestätigungsstudie: letzte nicht fehlende Bewertung, die vor oder am ersten Tag der doppeltverblindeten Studienbehandlung in Studie 301 oder 302 durchgeführt oder gemessen wurde (d. h. die gleiche Definition wie in den vorhergegangenen Studien 301 oder 302) • Baseline Erweiterungsstudie: Die letzte nicht fehlende Bewertung oder der letzte nicht fehlende Messwert (in der doppeltverblindeten Studie oder in der Nachbeobachtungsstudie) vor oder am ersten Tag der Behandlung in der Nachbeobachtungsstudie. Für die Analyse der Veränderungen gegenüber der Baseline (Baseline Bestätigungsstudie) in den sTST-, sWASO-, sLSO- und IDSIQ-Gesamtwert, der Domäne Schläfrigkeit, der Domäne Wachheit/Kognition und der Domäne Stimmung wurde eine Methode der Längsschnittdatenanalyse (d. h. ein lineares Mixed-Effects-Modell) verwendet. Alle verfügbaren Daten wurden in das Modell aufgenommen, unabhängig vom Auftreten von Zwischenereignissen (z. B. Abbruch der Studienbehandlung, Einnahme verbotener Medikamente). Studienteilnehmende, die in Studie 301 oder 302 Placebo erhalten hatten und in der Nachbeobachtungsstudie erneut auf Daridorexant 25 mg[b] randomisiert wurden ("Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg[b]"), wurden von dieser vorab spezifizierten Längsschnittanalyse ausgeschlossen. Das Analysemodell bereinigte den Baseline-Wert (Baseline der vorhergegangenen Studien 301 oder 302) der relevanten Responsevariablen (entweder sWASO-, sLSO-, sTST- oder IDSIQ-Gesamtwert, die Domäne Schläfrigkeit, die Domäne Wachheit/Kognition oder die Domäne Stimmung), die Altersgruppe gemäß der zugewiesenen Stratifizierung (< 65; ≥ 65 Jahre), Behandlung (10 mg[b]; 25 mg[b]; 50 mg; Placebo), Visite (in Monat 6 [Woche 12 der Nachbeobachtungsstudie]; Monat 9 [Woche 24]; Monat 12 [Woche 36]) und die Interaktion von Behandlung nach Visite und Baseline nach Visite. Eine Post-hoc-Längsschnittanalyse der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert (Baseline Erweiterungsstudie) wurde für die Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg[b]- und die Placebo-Gruppe durchgeführt, adjustiert für den Baseline-Wert (Baseline Erweiterungsstudie), die Altersgruppe gemäß der zugewiesenen Stratifizierung (< 65; ≥ 65 Jahre), Behandlung (Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg[b]; Placebo), Visite (in Woche 12; Woche 24; Woche 36) und der Interaktion von Behandlung nach Visite sowie Baseline nach Visite.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zur Modellierung der Korrelation zwischen wiederholten Messungen wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, die von allen Behandlungsgruppen gemeinsam genutzt wurde. Ein eingeschränkter Maximum-Likelihood-Ansatz wurde verwendet, um (unverzerrte) Schätzungen der Varianzkomponenten abzuleiten. Die Kenward-Roger-Approximation wurde zur Berechnung der Freiheitsgrade im Nenner und zur Anpassung der Standardfehler verwendet (Kenward und Roger, 1997). Zur Prüfung der Behandlungsunterschiede wurden geeignete Kontraste verwendet: • Der Unterschied in der mittleren LS-Veränderung gegenüber der Baseline (Baseline Bestätigungsstudie) zwischen Daridorexant 10 mg[b] vs. Placebo, Daridorexant 25 mg[b] vs. Placebo und Daridorexant 50 mg vs. Placebo in Monat 6 [Woche 12]; Monat 9 [Woche 24]; und Monat 12 [Woche 36]. • Der Unterschied in der mittleren LS-Veränderung von Baseline (Baseline Erweiterungsstudie) zwischen Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg[b] vs. Placebo in Woche 12, Woche 24 und Woche 36 der Nachbeobachtungsstudie (Post-hoc-Analyse). Der LS-Mittelwert für jede Behandlungsgruppe wurde für jeden Zeitpunkt zusammen mit den zugehörigen Standardfehlern und 95%-KI angegeben. Für jeden Vergleich der Daridorexant-Dosierung mit Placebo wurde der Placebo-bereinigte LS-Mittelwert zusammen mit den zugehörigen Standardfehlern, 95 %-KI und dem nicht bereinigten zweiseitigen p-Wert angegeben. Empirische kumulative Verteilungsfunktionen der beobachteten sWASO-, sLSO-, sTST- und IDSIQ-Gesamtwerte, der Domäne Schläfrigkeit, der Domäne Wachheit/Kognition und der Domäne Stimmung, getrennt für jede Behandlungsgruppe in den Monaten 6, 9 und 12, wurden unter Verwendung der zuvor beschriebenen Baseline-Definitionen dargestellt. Die kumulative Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmenden, die bestimmte Schwellenwerte für den sWASO-, sLSO-, sTST- und IDSIQ-Gesamtwert, die Domäne Schläfrigkeit, die Domäne Wachheit/Kognition und die Domäne Stimmung erreichten, wurden in ähnlicher Weise über den beobachteten Wertebereich zusammengefasst. Beobachtete Werte und Veränderungen gegenüber der Baseline im Laufe der Zeit in Bezug auf die Schlafqualität (VAS), die Schlaftiefe (VAS), die Wachheit am Tag (VAS), die Tagesaktivität (VAS), den ISI©, die Anzahl der selbstberichteten Wachphasen, den PGA-S und den PGI-C wurden unter Verwendung der zuvor beschriebenen Baseline-Definitionen deskriptiv zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Zusammenfassungen von TEAEs, die während des doppeltverblindeten Studienzeitraums auftraten (d. h., die begannen oder sich verschlimmerten), wurden nach SOC und PT für die folgenden Subgruppen durchgeführt: • Alter: < 65, ≥ 65 Jahre und < 75; ≥ 75 Jahre • Body-Mass-Index (BMI) beim Screening der vorangegangenen Studien 301 oder 302: < 25, 25-30, > 30 kg/m^2 • Geschlecht: Männlich, weiblich • Ethnizität: weiß, schwarz oder afroamerikanisch Es wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte sTST, sWASO, sLSO, jede IDSIQ-Domäne und den Gesamtwert durchgeführt, um die Konsistenz des Behandlungseffekts (d. h. Daridorexant gegenüber Placebo) in den folgenden Untergruppen zu untersuchen: • Alter: < 65, ≥ 65 Jahre und < 75; ≥ 75 Jahre Zusätzlich wurden die folgenden Subgruppenanalysen für die sTST- und IDSIQ-Domänen- und Gesamtwerte durchgeführt: • Geschlecht: Männlich, weiblich. • Region: USA, andere (nicht USA). • BMI beim Screening der vorangegangenen Studien 301 oder 302: < 30, ≥ 30 kg/m^2. • Ethnizität: weiß, schwarz oder afroamerikanisch. • Konfirmatorische Studie: 301, 302. Es wurde dasselbe Modell wie für die Längsschnittanalyse (d. h. ein lineares Modell mit gemischten Effekten) mit dem zusätzlichen Faktor für die Subgruppe und der Interaktion von Subgruppe nach Behandlung, Subgruppe nach Visite und Subgruppe nach Behandlung nach Visite angepasst. Studienteilnehmende, die in dieser Studie von Placebo auf 25 mg randomisiert (umgestellt) wurden, wurden von diesen Längsschnittanalysen ausgeschlossen. Anzumerken ist, dass die Altersgruppe nicht als Kovariate in das Modell für die Subgruppenanalysen nach Alter aufgenommen wurde. Die Schätzungen des Behandlungseffekts (LS-Mittelwert und zugehöriges 95 %-KI für den Vergleich von Daridorexant mit Placebo) nach Monat 6, 9 und 12 wurden in Form von Forest Plots dargestellt. **Post-hoc-Analysen** Um die Interpretation der langfristigen Wirksamkeit zu unterstützen, wurde eine Post-hoc-Analyse der Veränderung der sTST- und IDSIQ-Werte (Gesamtwerte und Werte der einzelnen Domänen) gegenüber der Baseline der Bestätigungsstudie im Zeitverlauf durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Rahmen der Erstellung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung von Daridorexant wurden weitere Analysen durchgeführt, welche im Modulkapitel 4.2.5.2 dargestellt werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 40
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmenden: n = 804** • Placebo: n = 128 • Daridorexant 10 mg[b]: n = 142 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 270 • Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b]: n = 127 • Daridorexant 50 mg: n = 137 **b) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 801** • Placebo: n = 128 • Daridorexant 10 mg[b]: n = 142 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 268 • Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b]: n = 126 • Daridorexant 50 mg: n = 137 **c) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (Sicherheitsanalyse) wurden: n = 801** • Placebo: n = 128 • Daridorexant 10 mg[b]: n = 142 • Daridorexant 25 mg[b]: n = 268 • Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b]: n = 126 • Daridorexant 50 mg: n = 137
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Studienabbruch vor der Behandlungsphase** Von den 804 randomisierten Studienteilnehmenden erhielten 801 eine doppelblinde Studienbehandlung. **Abbruch der Studienbehandlung während der Behandlungsphase** Von den 804 randomisierten Studienteilnehmenden, brachen 251 (251/804 = 31,2 %) die doppelblinde Studienbehandlung vorzeitig ab. Der häufigste Grund für einen vorzeitigen Abbruch der doppeltverblindeten Behandlung war mangelnde Wirksamkeit (insgesamt 11,9 %), die in der Placebogruppe (22,7 %) häufiger auftrat als in allen anderen Gruppen (10,6 %, 10,7 % und 9,5 % in den Gruppen Daridorexant 10 mg[b], 25 mg[b] bzw. 50 mg und 7,9 % in der Gruppe Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg[b]): • n = 43 Studienteilnehmende, in der 10 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• n = 78 Studienteilnehmende, in der 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 36 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 44 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 50 Studienteilnehmende, in der Placebo-Behandlungsgruppe. 33 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf Grund von UEs ab: • n = 2 Studienteilnehmende, in der 10 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 10 Studienteilnehmende, in der 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 6 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 9 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 6 Studienteilnehmende, in der Placebo-Behandlungsgruppe. 96 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf Grund von fehlender Wirksamkeit ab: • n = 15 Studienteilnehmende, in der 10 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 29 Studienteilnehmende, in der 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 10 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 13 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 29 Studienteilnehmende, in der Placebo-Behandlungsgruppe. 60 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf eigenen Wunsch ab (Withdrawal): • n = 12 Studienteilnehmende, in der 10 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 23 Studienteilnehmende, in der 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 9 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 8 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 8 Studienteilnehmende, in der Placebo-Behandlungsgruppe. Zehn Studienteilnehmende konnten nicht nachverfolgt werden (lost-to-follow-up):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• n = 1 Studienteilnehmende, in der 10 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 4 Studienteilnehmende, in der 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 3 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 2 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, Ein/e Studienteilnehmende verstarb während der Doppelblind-Studienbehandlung: • n = 1 Studienteilnehmende, in der 10 mg[b] Daridorexant-Behandlungsgruppe 51 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung aus „anderen“ Gründen ab: • n = 12 Studienteilnehmende, in der 10 mgb Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 12 Studienteilnehmende, in der 25 mgb Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 8 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/ Daridorexant 25 mgb Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 12 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 7 Studienteilnehmende, in der Placebo-Behandlungsgruppe Ein/e Studienteilnehmende in der Daridorexant 10 mg[b]-Gruppe starb aufgrund eines SUE (Verdacht auf Myokardinfarkt), welches von der medizinischen Fachperson als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen wurde. **Studienabbrüche** 550 Studienteilnehmende (68,4 % der randomisierten Studienteilnehmende) beendeten die doppeltverblindete Behandlung (Woche 40, entsprechend 52 Wochen kumulativer Behandlung). 547 Studienteilnehmende (99,5 % der Studienteilnehmenden, die die doppeltverblindete Behandlung abgeschlossen hatten) begannen eine Placebo-Auslaufbehandlung. 2 Studienteilnehmende brachen die Placebo-Run-Out-Behandlung vorzeitig ab, eine dieser Studienteilnehmenden beendete die Studie. 559 Studienteilnehmende (69,5 % der randomisierten Studienteilnehmenden) beendeten die Studie mit der Visite am Ende der Studie (Woche 44 oder Datum der Rücknahme der Einwilligung), und 245 (30,5 %) Studienteilnehmende brachen die Studie vorzeitig ab. Der Abbruch der Studie durch die Studienteilnehmenden war der Hauptgrund für den Studienabbruch, der bei 159 Studienteilnehmenden (19,8 %) gemeldet wurde: Er trat am häufigsten in der Placebogruppe (25,0

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		%) im Vergleich zu allen anderen Gruppen auf und reichte von 15,3 % bis 19,7 %, ohne dosisabhängigen Trend. Studienabbrüche aufgrund von UEs waren selten und wurden bei 21 Studienteilnehmenden (2,6 %) gemeldet, wobei die Spanne von 1,4 % in der Daridorexant 10 mg[b]-Gruppe bis 3,9 % in der Placebo- und der Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg[b]-Gruppe reichte. Zwei Studienteilnehmende starben, einer in der Daridorexant 10 mg[b]-Gruppe und einer in der Daridorexant 25 mg[b]-Gruppe, wobei die Ereignisse in beiden Fällen von der ärztlichen Fachperson als nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängend angegeben wurden. Insgesamt acht Studienteilnehmende brachen die doppeltverblindete Behandlung und/oder die Studie aufgrund von COVID-19 ab. Davon brachen vier Studienteilnehmende die doppeltverblindete Behandlung ab, eine Studienteilnehmende brach die Studie ab, und drei Studienteilnehmende brachen sowohl die doppeltverblindete Behandlung als auch die Studie aufgrund von COVID-19 ab. Die vier Studienteilnehmenden, die die doppeltverblindete Behandlung aufgrund von COVID-19 abbrachen, zogen kurz darauf ihre Einwilligung zurück und brachen die Studie ab. Von den 245 Studienteilnehmenden, die die Studie vorzeitig abbrachen, taten dies 146 Studienteilnehmende (18,2 % der randomisierten Studienteilnehmenden) vor Woche 14, 65 Studienteilnehmende (9,9 %) zwischen Woche 14 und Woche 27 und 27 Studienteilnehmende (4,6 %) zwischen Woche 27 und Woche 40.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Allgemeine Angaben zum Studienzeitraum** • Beginn der Studie (Erste Visite der ersten Studienteilnehmenden): 09. Oktober 2018 • Studienende (Letzte Visite der letzten Studienteilnehmenden): 22. Februar 2021 **Studiendauer** Auf die Randomisierung der Studienteilnehmenden folgte eine 40-wöchige, doppeltverblindete Behandlungsphase und eine 30-tägige Follow-up-Phase mit einer einfachverblindeten Placebo-Phase und einer unverblindeten Sicherheitsbeobachtungsphase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

b: In der Studie ID-078A303 wurden drei Dosierungen von Daridorexant untersucht. Für dieses Dossier sind lediglich die Erkenntnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg relevant. Die Ergebnisse für die Behandlungsgruppe mit 10 mg und 25 mg werden nicht weiter berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

Abkürzungen

AASM: Amerikanische Akademie für Schlafmedizin (engl. American Academy of Sleep Medicine); AESI: Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (engl. adverse event of special interest); AHI:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Apnoe/Hypopnoe-Index; ALT: Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRP: Brustkrebsresistenzprotein; BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best Supportive Care; BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; CSR: klinischer Studienbericht (engl. clinical study report); CRO: Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract research organization); C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und - verhalten der Columbia Universität (engl. Columbia Suicide Severity Rating Scale); DBP: diastolischer Blutdruck; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (engl. Digit Symbol Substitution Test); eCRF: elektronische Studienakte (engl. electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; EOS: Ende der Studie (engl. end of study); EOT: Ende der Behandlung (engl. End of Therapy); FAS: Full analysis set; FDA: US-amerikanische Food and Drug Administration; ICF: Formular für die Erfassung der Einwilligung zur Studienteilnahme nach Aufklärung durch die ärztliche Fachperson; IDMC: unabhängiges Datenkontrollkommittee (engl. Independent Data Monitoring Committee); IMPD: Dossier für das Prüfpräparat (engl. Investigational Medicinal Product Dossier); IRT: Interactive Response Technology; ISB: unabhängiges Sicherheitskommittee der Studie (engl. Independent Safety Board: ISB); ISI: Insomnia Severity Index; KSS: Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden (engl. Karolinska Sleepiness Scale); KVT: kognitive Verhaltenstherapie (engl. cognitive behavioral therapy); LPS: Einschlaflatenz (engl. Latency to Persistent Sleep); LS: least squares; MCP: Mehrfachvergleichsverfahren; PLMAI: Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (engl. Periodic limb movement with arousal index); PSG: Polysomnographie; PT: bevorzugter Begriff (preferred term); QTc: QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz; QTcB: QT-Intervall korrigiert nach der Bazett-Formel; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel; REM: Rapid eye movement; S1: Schlafstadium eins; S2: Schlafstadium zwei; SBP: Systolischer Blutdruck; SD: Standardabweichung; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan (engl. Sheehan Disability Scale); sLSO: empfundener verzögerter Schlafbeginn (engl. subjective Latency to Sleep Onset); SOC: Systemorganklasse (engl. System organ class); sTST: empfundene Gesamtschlafdauer (engl. subjektive Total Sleep Time); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; sWASO: empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. subjective Wake After Sleep Onset); SWS: Schlafstadium drei (langsamer Wellenschlaf); TST: Gesamtschlafdauer (engl. Total Sleep Time); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (engl. Wake After Sleep Onset)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

a: 2 Studienteilnehmende zogen sich aus der Studie zurück, bevor sie die Doppelblindbehandlung erhielten; b: Ein Patient brach die Studie vor Beginn der Doppelblindbehandlung aufgrund eines positiven Urintests auf Drogen ab; c: Bei einem Patienten wurde der Grund für den Abbruch der Doppelblindbehandlung als "andere: medizinische Gründe nach SUE" und nicht als "UE" angegeben; d Patient schloss das 30-Tage-Follow-up-Telefonat ab; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 40: Flow-Chart Studie ID-078A303

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-342 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AC-078A201

Studie: AC-078A201

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Study Sponsor Actelion Pharmaceuticals Ltd. Studienbericht AC-078A201: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference, parallel-group, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects with insomnia disorder	CSR AC-078A201
Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Study Sponsor Actelion Pharmaceuticals Ltd. Studienprotokoll AC-078A201: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference, parallel-group, polysomnography dose-response study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult subjects with insomnia disorder	Protokoll AC-078A201

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Studienteilnehmenden und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie AC-078A201 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser RCT waren teilnehmende und prüfärztliche Fachpersonen während der vollständigen Behandlungsphase verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie AC-078A201 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des ISI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Auswertung für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (ISI) sind mit 90 bis 97 % als positiv zu bewerten. Es können in der Gesamtschau keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der SDS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDS) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDS) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (SDS) sind mit 85 bis 95 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand des SDQ-VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ – VAS) sind mit 93 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sWASO in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sWASO in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 70 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sTST in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sTST in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 87 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sLSO in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sLSO in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 88 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Einschlaflatenz (LPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt LPS in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt LPS in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt WASO in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt WASO in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtschlafdauer (TST)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt TST in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt TST in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schlafeffizienz

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schlafeffizienz in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schlafeffizienz in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Schlafeffizienz als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen im Gesamtwert des BWSQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Entzugserscheinungen (BWSQ) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Entzugserscheinungen (BWSQ) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (BWSQ) sind mit 88 bis 92 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (DSST und SDQ-VAS) in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Tests (DSST und SDQ-VAS) sind mit 88 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-

Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

   Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in der Studie AC-078A201 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-343 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A301

Studie: ID-078A301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Studienbericht ID-078A301: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder	CSR ID-078A301
Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Studienprotokoll ID-078A301: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, polysomnography study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder	Protokoll ID-078A301

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Studienteilnehmenden und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ID-078A301 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser RCT waren teilnehmende und prüfärztliche Fachpersonen während der vollständigen Behandlungsphase verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ID-078A301 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schweregrad der Schlaflosigkeit, bewertet anhand des ISI

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (ISI) sind mit 90 bis 97 % als positiv zu bewerten. Es können in der Gesamtschau keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Schweregrad der Schlaflosigkeit (ISI) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der SDS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDS) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDS) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (SDS) sind mit 85 bis 95 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand des SDQ-VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ – VAS) sind mit 93 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ – VAS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sWASO in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sWASO in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 70 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sTST in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sTST in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 87 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sLSO in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sLSO in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit 88 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie individuelle Zustandsbeschreibungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (IDSIQ) sind mit 97 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Einschlaflatenz (LPS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt LPS in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt LPS in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Einschlaflatenz (LPS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt WASO in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt WASO in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtschlafdauer (TST)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt TST in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt TST in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtschlafdauer (TST) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schlafeffizienz

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schlafeffizienz in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Schlafeffizienz in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Schlafeffizienz als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (DSST) sowie SDQ - VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (DSST und SDQ-VAS) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Tests (DSST und SDQ-VAS) sind mit 88 bis fast 100 % als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-

Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-344 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A303

Studie: ID-078A303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Studienbericht ID-078A303: Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder	CSR ID-078A303
Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Studienprotokoll ID-078A303: Multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled, three doses, 40-week extension to studies ID-078A301 and ID-078A302 to assess the long-term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects with insomnia disorder	Protokoll ID-078A303

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Studienteilnehmenden und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ID-078A303 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser RCT waren teilnehmende und prüfärztliche Fachpersonen während der vollständigen Behandlungsphase verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ID-078A303 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument „Anhang 4-G_Weitere Ergebnisse“.