

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daridorexant (QUVIVIQ®)

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Modul 4 A

Chronische Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	94
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT.....	95
4.3.1.3.2 Morbidität – Klinische Endpunkte – RCT.....	99

4.3.1.3.2.1	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) – RCT	99
4.3.1.3.2.2	Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS) – RCT	106
4.3.1.3.3	Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte – RCT	109
4.3.1.3.3.1	Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) – RCT	109
4.3.1.3.3.2	Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit – RCT	113
4.3.1.3.3.3	Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI) – RCT	122
4.3.1.3.3.4	Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS) – RCT	127
4.3.1.3.3.5	Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) – RCT	138
4.3.1.3.4	Nebenwirkungen – RCT	150
4.3.1.3.4.1	Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS – RCT	150
4.3.1.3.4.2	Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten – RCT	155
4.3.1.3.4.3	Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT – RCT	159
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	181
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	201
4.3.2	Weitere Unterlagen	201
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	201
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	202
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	202
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	203
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	203
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	207
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	208
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	210

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	210
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	211
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	211
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	212
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	212
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	212
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	212
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	213
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	230
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	231
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	231
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	231
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	231
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	231
4.6	Referenzliste.....	233
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		242
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		244
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		245
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		258
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		308

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) und des daraus resultierenden Zusatznutzens	21
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	31
Tabelle 4-4: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studien 301 und 303	42
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Behandlung mit KVT-I.....	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Frühere Behandlungen mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen	82
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	98
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)	100

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	100
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Schlafarchitektur (Dauer der Schlafstadien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Einschlaf latenz (LPS).....	106
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Einschlaf latenz (LPS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Einschlaf latenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)	109
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)	110
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Tagesaktivität (IDSIQ)	113
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ).....	115
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Tagesaktivität der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index)	122
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index)	123
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index – ISITOT; ISI-Gesamtwert) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS).....	127
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH).....	128

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL).....	129
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY).....	131
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC).....	132
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome],)...	138
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome])	141
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome]).....	141
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome]).....	142
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]).....	142
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Residualeffekt am nächsten Morgen	150
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-55: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (Morgendliche Schläfrigkeit – selbstbewertet anhand der SDQ-VAS)	152

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (Morgendliche Schläfrigkeit - selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten...	156
Tabelle 4-58: 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	157
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT	159
Tabelle 4-61: 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	161
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrads), die bei mindestens 10% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-69: Ergebnisse für a priori definierte Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-70 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	182
Tabelle 4-71: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Morbidität – Klinische Endpunkte sowie Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte	184

Tabelle 4-72 Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten	185
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Tagesaktivität Gesamtwert (IDQTOT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Symptom Aufmerksamkeit/Kognition (IDQALERT) als Teil der Tagesaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	190
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Symptom Stimmung (IDQMOOD) als Teil der Tagesaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Symptom Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP) als Teil der Tagesaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Schlaftiefe (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Schlafqualität (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Wachheit am Tag (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Tagesaktivität (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zur Veränderung ihrer Symptome am Tag anhand PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Schwergrad der Symptome in der Nacht anhand PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-84 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT 303 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-86: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	201
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	203
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	204
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	205
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	207

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	208
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	208
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	211
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) und des daraus resultierenden Zusatznutzens	216
Tabelle 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	230
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A301.....	259
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A303.....	287
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A301.....	309
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A303.....	323

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Symptomskalen und individuelle Zustandsbeschreibungen des IDSIQ	47
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 3: Verlaufskurve zum Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST).....	113
Abbildung 4: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Gesamtwert (IDQTOT).....	120
Abbildung 5: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition (IDQALERT)	120
Abbildung 6: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Symptomskala Stimmung (IDQMOOD)	121
Abbildung 7: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Symptomskala Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP)	121
Abbildung 8: Verlaufskurve zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index – ISITOT; ISI-Gesamtwert).....	126
Abbildung 9: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY)	136
Abbildung 10: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH)	136
Abbildung 11: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Tagesaktivität (VAFUNC).....	137
Abbildung 12: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL).....	138
Abbildung 13: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGI-S [Schwere der Nachtsymptome] gemessen (PGISNGHT)	147
Abbildung 14: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome] gemessen (PGICNGHT)	148
Abbildung 15: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGA-S [Schwere der Tagessymptome] gemessen (PGASDAY)	149
Abbildung 16: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGI-C [Veränderung der Tagessymptome] gemessen (PGICDAY).....	150
Abbildung 17: Verlaufskurve zum Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (Morgendliche Schläfrigkeit - selbstbewertet anhand der SDQ-VAS).....	155
Abbildung 18: Flow-Chart Studie ID-078A301.....	286
Abbildung 19: Flow-Chart Studie ID-078A303.....	307

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV	Atrioventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best-Supportive-Care
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CGI-S	Clinical Global Impression of Disease Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization)
CSD	Consensus Sleep Diary
CSR	Clinical Study Report
C-SSRS	Bewertungsskala für Suizidgedanken und -verhalten der Columbia Universität (Columbia Suicide Severity Rating Scale)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DORA	Dualer Orexin-Rezeptor-Antagonist
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version

Abkürzung	Bedeutung
DSST	Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen (Digit Symbol Substitution Test)
eCRF	Elektronisches Fall-Berichtsformular (Electronic Case Report Form)
EDS	Übermäßige Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
Embase	Excerpta Medica Database
EOS	Ende der Studie (End Of Study)
EOT	Ende der Behandlung (End Of Treatment)
ESRS	European Sleep Research Society
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	US-amerikanische Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICF	Einwilligungserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (Independent Data Monitoring Committee)
IDSIQ	Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire)
IEC	Unabhängige Ethikkommission (Independent Ethics Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutionellen Prüfstelle (Institutional Review Board)
IRT	Interactive Response Technology
ISAC	Unabhängiges statistisches Analysezentrum (Independent Statistical Analysis Centre)
ISB	Unabhängiger Sicherheitsausschuss (Independent Safety Board)
ISI	Insomnia Severity Index
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KSS	Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität (Karolinska Sleepiness Scale)
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
LPS	Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep)
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
LSGM	Least Squares Geometric Mean
LSMW	Least Square Mittelwert
LSMWD	Least Square Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale bedeutsame Differenz (Minimal Important Difference)
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MMSE	Mini-Mental-Status-Test (Mini Mental Status Examination)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n.b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PGA-S	Patient Global Assessment of Disease Severity
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PLMAI	Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (Periodic Limb Movement with Arousal Index)
POR	Peto Odds Ratio
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PSG	Polysomnografie
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) (nach MedDRA)
Q1/Q3	Unteres/oberes Quartil
QTc	QT-Intervall korrigiert für die Herzfrequenz
QTcB	QT-Intervall korrigiert nach der Bazett-Formel
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Formel

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Rapid Eye Movement
RR	Relatives Risiko
S1	Schlafstadium 1
S2	Schlafstadium 2
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SDS	Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale)
SDQ	Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch (Sleep Diary Questionnaire)
SE	Schlafeffizienz (Sleep Efficiency)
SGB	Sozialgesetzbuch
sLSO	Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
sTST	Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time)
sUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
sWASO	Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset)
SWS	Langsamer Wellenschlaf (Slow Wave Sleep)
TEAE	Mit der Behandlung einhergehendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TST	Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time)

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
WASO	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 und es sich nicht um Zitate aus amtlichen Quellen (z. B. der Fachinformation) handelt. Bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern wird eine neutrale Form verwendet, insofern dies möglich ist. Bei Zitaten aus amtlichen Quellen (z. B. der Fachinformation) gelten geschlechtsspezifische Begriffe im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechtsidentitäten.

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 des vorliegenden Dossiers ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und 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 Insomnie).

Der Zusatznutzen von Daridorexant für eine Kurzzeittherapie (28 Tage) wurde bereits bewertet (1). Zum Zeitpunkt dieses ersten Nutzenbewertungsverfahrens war die Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) einschließlich Daridorexant gemäß Nr. 32 Anlage III Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) auf bis zu vier Wochen (28 Tage) beschränkt (2). Mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17. August 2023 – veröffentlicht im Bundesanzeiger am 10. November 2023 und in Kraft getreten am 11. November 2023 – wurde jedoch die Behandlung mit Daridorexant von der allgemeinen Verordnungseinschränkung von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa explizit ausgenommen (3). Im vorliegenden Dossier wird daher der patientenrelevante Nutzen im gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Daridorexant und somit ohne Einschränkung der Anwendungsdauer abgeleitet.

Die Bewertung von Daridorexant erfolgt im Vergleich zu Best-Supportive-Care, im Sinne einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität (4). Best-Supportive-Care schließt dabei auch Schlafhygiene sowie die Anwendung von Psychotherapie mit ein. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend Idorsia genannt) folgt somit der Festlegung der zVT durch den G-BA, da diese aus Sicht von Idorsia im vorliegenden Anwendungsgebiet den Anspruch an eine Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit erfüllt. Aufgrund fehlender Evidenz für die Langzeittherapie von Schlafstörungen sowie einer bestehenden Versorgungslücke im Bereich der Psychotherapie (eine konventionelle kognitive Verhaltenstherapie [KVT-I] kommt nicht für alle Betroffenen in Frage und steht weder als Einzel- noch als Gruppentherapie flächendeckend in hinreichendem Maße im klinischen Alltag zur Verfügung) ergibt sich aus dem deutschen Versorgungskontext die Operationalisierung von Best-Supportive-Care als Placebo.

Der Zusatznutzen von Daridorexant wird anhand von zwei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien – Studie ID-078A301 (nachfolgend Studie 301 genannt) und Studie ID-078A303 (nachfolgend Studie 303 genannt) – auf Basis eines direkten Vergleichs unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen abgeleitet. Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Excerpta Medica Database (Embase), sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Zudem erfolgte eine systematische Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), sowie International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mittels dieser Datenquellen konnten die Studien 301 und 303 als bewertungsrelevante Studien für Erwachsene mit Chronischer Insomnie identifiziert werden. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studien (Evidenzstufe 1b), wobei die Studie 303 eine langfristige Fortsetzungsstudie zu Studie 301 sowie zu der nicht bewertungsrelevanten Studie ID-078A302 (Studie 302) darstellt. Die Studie 302 wird im vorliegenden Dossier aufgrund der darin verwendeten nicht zugelassenen (10 mg) bzw. gemäß Fachinformation nicht regulär empfohlenen (25 mg) Daridorexant-Dosierungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studien 301 und 303 untersuchten die für die Nutzenbewertung relevante Standarddosierung von 50 mg Daridorexant. Zusätzlich wurden in Studie 303 andere, nicht reguläre Dosierungen geprüft, welche nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils der finale Datenschnitt der Studien 301 (15. Oktober 2020) und 303 (22. Februar 2021) herangezogen. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Für die Auswertungen im vorliegenden Dossier werden die Studien 301 und 303 als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen betrachtet. Die Studien 301 und 303 berichten 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 wurden. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Suche umfasst randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) im zugelassenen Anwendungsgebiet von Daridorexant, d. h. Erwachsene mit Chronischer Insomnie. Die Prüfintervention ist Daridorexant, welches gemäß den Angaben der Fachinformation in einer Standarddosierung von 50 mg täglich angewendet wird (5). In Übereinstimmung mit der Festlegung der zVT durch den G-BA wird nach Studien mit Best-Supportive-Care gesucht. Aufgrund fehlender Evidenz für die Langzeittherapie von Schlafstörungen sowie einer Versorgungslücke im Bereich der Psychotherapie, kann Best-Supportive-Care im vorliegenden Anwendungsgebiet auch als Placebo operationalisiert sein.

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität ^a haben (Chronische Insomnie)	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche • Gesunde • Andere Indikation 	A1 andere Population
Intervention	Daridorexant (QUVIVIQ®) 50-mg-Tablette, 1-mal täglich	Therapeutikum/Dosierung/Verabreichungsschema nicht regulär	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo)	Andere/keine Interventionen	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Keine Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A4 andere Endpunkte
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Alle Studien, die keine RCT sind	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-
Publikations- typ	Studienbericht, Vollpublikation oder ausführlicher Ergebnisbericht	<ul style="list-style-type: none"> • Poster- bzw. Konferenzvortrag • Letter, Notes, Editorial • Kein Volltext verfügbar • Keine Original-Publikation (Review) • Mehrfach-Publikationen ohne relevante Zusatzinformation 	A7 anderer Publikationstyp
<p>a: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

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 mit Hilfe 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.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA (6) 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).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse zusammengefasst, die zur Ableitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Daridorexant 50 mg gegenüber Best-Supportive-Care für Erwachsene mit Chronischer Insomnie verwendet wurden.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen RCT, Studien 301 und 303, besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Basierend auf den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen lässt sich somit ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen ableiten.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) und des daraus resultierenden Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – Klinische Endpunkte		
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)		
WASO ^b	LSMWD: -20,7 Minuten [-25,23; -16,1] p < 0,0001 Hedges' g: -0,72 [-0,88; -0,55]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Einschlaflatenz (LPS)		
LPS ^b	LSMWD: -11,6 Minuten [-15,51; -7,73] p < 0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,63; -0,31]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte		
Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)		
sTST	LSMWD: 20 Minuten [12,55; 27,39] p < 0,0001 Hedges' g: 0,42 [0,26; 0,58]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Tagesaktivität ^c , selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit		
Gesamtwert	LSMWD: -7,45 [-10,11; -4,79] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,60; -0,28]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Aufmerksamkeit/ Kognition	LSMWD: -2,91 [-4,03; -1,79] p < 0,0001 Hedges' g: -0,4 [-0,56; -0,25]	
Stimmung	LSMWD: -2,41 [-3,28; -1,55] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,6; -0,28]	
Tagesschläfrigkeit	LSMWD: -2,11 [-2,89; -1,33] p < 0,0001 Hedges' g: -0,42 [-0,58; -0,26]	

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)		
ISI	LSMWD: -1,92 [-2,87; -0,98] p = 0,0001 Hedges' g: -0,32 [-0,48; -0,16]	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik in der Nacht, selbstbewertet anhand der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS)		
Schlaftiefe	LSMWD: 5,95 [3,49; 8,41] p < 0,0001 Hedges' g: 0,38 [0,22; 0,54]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schlafqualität	LSMWD: 5,86 [3,41; 8,32] p < 0,0001 Hedges' g: 0,37 [0,22; 0,53]	
Krankheitssymptomatik am Tag, selbstbewertet anhand der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuellen Analogskalen (VAS)		
Wachheit am Tag	LSMWD: 4,55 [2,33; 6,76] p = 0,0001 Hedges' g: 0,32 [0,16; 0,48]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Tagesaktivität ^c	LSMWD: 5,92 [3,61; 8,23] p < 0,0001 Hedges' g: 0,4 [0,24; 0,56]	
Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht		
PGI-S (Schwere der Nachtsymptome) ^b	LSMWD: -0,31 [-0,44; -0,18] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,62; -0,26]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome) ^b	LSMWD: -0,46 [-0,65; -0,26] p < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,24]	
Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag		
PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	LSMWD: -0,61 [-0,82; -0,39] p < 0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,66; -0,31]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	LSMWD: -0,56 [-0,78; -0,33] p < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,25]	
<p>Angabe 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).</p> <p>a: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>b: Für den Endpunkt liegen nur Ergebnisse über 12 Wochen aus der Studie 301 vor.</p> <p>c: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlaf latenz; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; PGA-S: Patient Global Scale of Disease Severity; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien 301 und 303 zeigen in der Gesamtschau über 52 Wochen einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Daridorexant 50 mg gegenüber Best-Supportive-Care bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet).

Insgesamt erweist sich Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Hervorzuheben ist insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant: In allen als patientenrelevant erachteten Endpunkten der Kategorie Morbidität zeigt Daridorexant hinsichtlich der klinisch zu beobachtenden Unterschiede einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Best-Supportive-

Care, für den in die Relevanz der Effekte auch durch die Größe der standardisierter Mittelwertdifferenz (Hedges' g) bestätigt werden kann.

Bezüglich der Verbesserung der Krankheitssituation in der Nacht zeigt sich hinsichtlich der Einschlafzeit (Latency to Persistent Sleep, LPS) eine deutliche, und hinsichtlich des Durchschlafens (Wake After Sleep Onset, WASO) gar eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies spiegeln auch die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität wider. Hinsichtlich der empfundenen Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) wird bereits nach 12 Wochen unter Daridorexant im Mittel eine Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) von ca. 1 Stunde erreicht, während hingegen unter Best-Supportive-Care ein solcher Wert während der gesamten Studiendauer nicht erreicht wird. Die Betroffenen schlafen über die gesamten 52 Wochen unter Daridorexant signifikant länger, was einer nachhaltigen und gegenüber der zVT moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. Auch die zu beobachtenden statistisch signifikanten Ergebnisse in den patientenberichteten Endpunkten Schlaftiefe und Schlafqualität, erhoben mittels der entsprechenden visuellen Analogskala (VAS) des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) sowie der Globalen Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht (Patient Global Impression of Severity, PGI-S [Schwere der Nachtsymptome] und Patient Global Impression of Change, PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome]) bestätigen die langfristige Freiheit von schwerwiegenden nächtlichen Symptomen. Auch bei der Bewertung des Schweregrads ihrer Insomnie durch die Betroffenen mittels Insomnia Severity Index (ISI) zeigt sich eine klinisch relevante, statistisch signifikant größere Verbesserung unter Behandlung mit Daridorexant. In der Gesamtschau kann daher für die Verbesserung der Symptome in der Nacht unter Behandlung mit Daridorexant ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Bezüglich der Verbesserung der Krankheitssituation am Tag ist gemäß Zulassung das Alleinstellungsmerkmal von Daridorexant die Abschwächung schwerwiegender, mit der Tagesaktivität zusammenhängender Symptome. Die Wirksamkeit von Daridorexant hinsichtlich der Verlängerung sowie der Verbesserung eines qualitativ erholsamen Schlafs in der Nacht spiegelt sich in einer Verbesserung der Tagessymptomatik der Betroffenen wider. Die spürbare Linderung der Auswirkungen der Chronischen Insomnie am Tag zeigt sich einerseits anhand des statistisch signifikanten Vorteils von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care in der Selbstbewertung der Tagesaktivität durch die Betroffenen mittels IDSIQ: Die Überlegenheit von Daridorexant in allen Aspekten der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität im Sinne des „Daytime Functioning“ (also des Antriebs- und energetischen Niveaus) für Erwachsene mit Chronischer Insomnie direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden beiträgt. Im Einklang mit diesen Ergebnissen erfahren Betroffene unter Daridorexant zudem eine relevante Verbesserung ihrer Tagesaktivität gemessen anhand der

standardisierten validierten SDQ-VAS Wachheit am Tag und Tagesaktivität. Vor allem aber belegen auch die etablierten und patientenrelevanten Skalen für die Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag sowohl hinsichtlich der Schwere (Patient Global Assessment of Disease Severity, PGA-S) als auch der Veränderung (PGI-C) der Symptome am Tag eine gegenüber der zVT Best-Supportive-Care bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Daridorexant. In der Gesamtschau kann daher für die Verbesserung der Symptome am Tag unter Behandlung mit Daridorexant ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Insgesamt zeigen die für die Behandlung mit Daridorexant beobachteten Vorteile sowohl bei Nacht- als auch Tagessymptomen, dass Daridorexant die unterschiedlichen Belastungen, die mit einer chronischen Insomnie sowohl in der Nacht als auch am Tag einhergehen, nachweislich reduziert. Zur Einordnung der gezeigten signifikanten Vorteile von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass die für den Vergleichsarm der Studien 301 und 303 beobachteten Ergebnisse von einer strukturierten und effektiven Versorgung aller Studienteilnehmenden zeugen.

Die beschriebene Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care geht einher mit einem Sicherheitsprofil, das mit dem von Best-Supportive-Care vergleichbar ist. Mit Daridorexant steht somit eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) zur Verfügung, deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

In der Gesamtschau wird mithilfe von Daridorexant nicht nur das Einschlafen und Durchschlafen sowie die gesamte Schlafdauer der Betroffenen deutlich verbessert, es zeigt sich unter der Behandlung mit Daridorexant insbesondere auch eine deutliche Verbesserung der Tagesaktivität im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus. Somit wird bei den Betroffenen eine äußerst relevante, spürbare und schwerwiegende Belastung im Alltag abgeschwächt, die eine direkte Folge der Chronischen Insomnie darstellt. Insgesamt fühlen sich die Betroffenen unter einer Behandlung mit Daridorexant tagsüber spürbar wacher und aktiver und verfügen nachweislich über eine erhöhte Aufmerksamkeit und verbesserte Stimmung. Zur Einordnung der gezeigten signifikanten Vorteile von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care ist zu berücksichtigen, dass die für den Vergleichsarm beobachteten Ergebnisse von einer strukturierten und effektiven Versorgung aller Betroffenen in der Studie zeugen.

Für das Ausmaß des Zusatznutzens spricht auch, dass Daridorexant die erste bedarfsgerechte Therapie der Chronischen Insomnie ist, wobei die patientenrelevante Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bis zu 52 Wochen nachgewiesen werden kann. Da die Anwendungsdauer nicht beschränkt ist, schließt Daridorexant eine Therapielücke, die zuvor aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Psychotherapie (als konventionelle KVT-I in Einzel- oder Gruppentherapie) und des Fehlens einer medikamentösen Therapieoption mit regulärer Zulassung ohne Beschränkung der Anwendungsdauer bestand.

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

Gemäß Nr. 32 Anlage III AM-RL (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung) ist die Verordnungsfähigkeit von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa (schlaferzwingende, schlafanstoßende, schlaffördernde oder beruhigende Mittel) in Deutschland auf bis zu vier Wochen (28 Tage) beschränkt (2). Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Daridorexant hatte der G-BA daher bestimmt, dass das einzureichende Dossier lediglich eine Kurzzeittherapie bis zu vier Wochen (28 Tage) umfassen kann (7). Mit dem Beschluss des G-BA vom 17. August 2023 wurde jedoch die Behandlung mit Daridorexant von der allgemeinen Verordnungseinschränkung von Hypnotika/Hypnogene oder Sedativa explizit ausgenommen, indem die Nr. 32 umformuliert und eine Daridorexant-spezifische Ausnahmeregelung unter Nr. 32b, Spiegelstrich drei, formuliert wurde (3). Mit dem Inkrafttreten der Änderung ergibt sich nun eine erneute

Dossierpflicht für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet. Im vorliegenden Modul 4 A wird nun der patientenrelevante Nutzen im gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Daridorexant, also ohne Einschränkung hinsichtlich der Anwendungsdauer, abgeleitet.

Daridorexant ist der erste und einzige Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse in Europa, den dualen Orexin-Rezeptor-Antagonisten (DORA). Mit ihrem selektiven und zielgerichteten Wirkansatz und – falls erforderlich – der Möglichkeit einer längerfristigen bedarfsgerechten Therapie unterscheiden sich DORA in der Wirkweise und Anwendung grundlegend von allen bisher verfügbaren Therapieoptionen. Aus diesem Grund wertet die aktuelle europäische Leitlinie der European Sleep Research Society (ESRS) die DORA als wahrscheinlich wichtigste neue Entwicklung in der pharmakologischen Behandlung von Insomnien und nimmt sie in ihre Empfehlungen für die Therapie der Chronischen Insomnie von bis zu drei Monaten auf (8). Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Daridorexant einmal täglich mit einer empfohlenen Dosis von 50 mg als Filmtablette 30 Minuten vor dem Zubettgehen eingenommen. In Ausnahmefällen ist, abhängig von der klinischen Einschätzung, bei Erwachsenen mit mäßiger Leberfunktionsstörung oder gleichzeitiger Einnahme von mittelstarken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren aufgrund der langsameren Verstoffwechslung von Daridorexant eine 25 mg Tablette pro Nacht empfohlen. Die Behandlungsdauer der Chronischen Insomnie sollte so kurz wie möglich sein und die Zweckmäßigkeit einer Weiterbehandlung innerhalb von drei Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Es liegen klinische Daten für eine kontinuierliche Behandlung von bis zu zwölf Monaten vor (5).

Die bisher in der Indikation der Kurzzeit-Insomnie zugelassenen Arzneimittel sind aufgrund des hohen Risikos der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung lediglich für eine Kurzzeittherapie von maximal vier Wochen indiziert. Als chronische Erkrankung bedarf die Chronische Insomnie jedoch eines kontinuierlichen Therapieansatzes. Mit Daridorexant steht seit der Beschlussfassung zur Änderung der Versorgungseinschränkung vom 17. August 2023 (3) erstmals ein zur Behandlung der Chronischen Insomnie zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, das den Bedürfnissen der Betroffenen entsprechend angewandt werden kann. Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet Best-Supportive-Care als zVT festgelegt (4). Unter Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies entspricht im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Optimalen nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit, denn Best-Supportive-Care basiert auf den Kenntnissen und Erfahrungen der ärztlichen Fachpersonen einschließlich Schlafhygiene und psychotherapeutischer Maßnahmen. Zusätzlich sieht der G-BA die Möglichkeit, dass im Verlauf einer Langzeittherapie eine zusätzliche Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit kurzwirksamen Benzodiazepinen und Non-Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Z-Substanzen) angezeigt sein kann, obwohl dies nicht dem aktuellen Versorgungskontext entspricht. Vielmehr besteht aufgrund des hohen Abhängigkeitspotenzials dieser Wirkstoffklassen und der großen Zahl an Abhängigen in Deutschland insgesamt eine große Zurückhaltung in der Ärzteschaft, Betroffene mit Insomnie überhaupt medikamentös zu behandeln (9, 10). Zudem besitzen diese

Wirkstoffe weder eine Evidenz noch eine regelhafte Zulassung für die Chronische Insomnie. Nicht zuletzt ist festzuhalten, dass eine aktive Ad-hoc-Behandlungsoption mit einer medikamentösen Kurzzeittherapie (max. 4 Wochen) mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen sowie der notwendigen Ausschleichmaßnahmen (innerhalb dieser 4 Wochen) im Laufe einer RCT zu einer wesentlichen Verzerrung führen kann. Gemäß Empfehlungen EMA zum Studiendesign im Anwendungsgebiet Insomnie sollte eine Begleitbehandlung mit Substanzen, die die Aufmerksamkeit, die intellektuellen Funktionen und das Verhalten der Betroffenen beeinträchtigen können (u. a. mit anderen Hypnotika) entweder gänzlich ausgeschlossen oder kontinuierlich in unveränderter Dosierung, beginnend mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn, verabreicht werden, um jegliche Beeinflussung oder Verzerrung auszuschließen (11). Eine Behandlung mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen über die verordnungsfähige Kurzzeittherapie von max. 4 Wochen hinaus entspricht jedoch nicht dem deutschen Versorgungskontext.

In Übereinstimmung mit den Fachgesellschaften sowie der europäischen ESRS-Leitlinie und der momentan in Überarbeitung befindlichen deutschen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt der G-BA eine KVT-I als erste Therapieoption bei Chronischer Insomnie (4, 8, 12). Die KVT-I kommt jedoch nicht für alle Personen in Frage und steht in der konventionellen Form als persönliche Einzel- bzw. Gruppentherapie nicht flächendeckend in hinreichendem Maße im klinischen Alltag zur Verfügung (7). Allerdings stehen neben der konventionellen KVT-I inzwischen digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) zur Verfügung, welche die Inhalte der KVT-I mittels einer App vermitteln. Mit Inkrafttreten des Digitale-Versorgung-Gesetzes am 19. Dezember 2019 können DiGA von ärztlichen und psychologischen Fachpersonen verschrieben und über die gesetzliche Krankenversicherung abgerechnet werden (13). Digitale KVT-I mittels DiGA sollen als niedrighschwelliges Angebot in die Versorgung integriert werden, ihr Einsatz im Versorgungsalltag ist jedoch noch limitiert (14). Bezüglich einer Umsetzung der zVT im Rahmen einer klinischen Studie ist dabei konkretisierend festzuhalten, dass gemäß der Arzneimittelrichtlinie vor einer Verordnung von Arzneimitteln zu prüfen ist, ob anstelle der Verordnung von Arzneimitteln nichtmedikamentöse Therapien in Betracht zu ziehen sind (4, 15), und gemäß Leitlinie eine KVT-I im Vorfeld einer pharmakologischen Behandlung empfohlen wird (8). Der Neubeginn einer KVT-I nach begonnener pharmakologischer Therapie ist hingegen gemäß den beschriebenen Empfehlungen nicht angezeigt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass der Neubeginn einer KVT-I im Laufe einer RCT im Anwendungsgebiet aufgrund des möglichen Behandlungseffekts der KVT-I auf die Chronische Insomnie der Betroffenen zu einer wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Daher ist davon auszugehen, dass der Beginn einer solchen Behandlung während des Studienverlaufes nicht im Sinne der Empfehlungen der EMA zum Studiendesign im Anwendungsgebiet Insomnie wäre, denen zufolge eine aktive Begleitbehandlung im Laufe der Studie kontinuierlich und einem stabilen Protokoll folgend verabreicht werden soll, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Entsprechend der Festlegung des G-BA wählt Idorsia Best-Supportive-Care im Sinne einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und

Verfügbarkeit als zVT. Diese kann aufgrund des bestehenden Versorgungsdefizits im Bereich der Psychotherapien als Placebo operationalisiert werden.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis zweier randomisierter kontrollierter Phase-III-Studien – Studie 301 und Studie 303 (betrachtet als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) – gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1).

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (16).

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 das zugelassene Anwendungsgebiet von Daridorexant: Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben (Kurzbezeichnung: Chronische Insomnie) (5).

Die Prüflintervention ist Daridorexant, welches gemäß den Angaben der Fachinformation in einer Standarddosierung von 50 mg täglich als Tablette angewendet wird (reguläre Dosierung) (5). 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 Idorsia der Festlegung des G-BA, welcher in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch am 26. Oktober 2023 Best-Supportive-Care als zVT definiert (4). Als Best-Supportive-Care versteht der G-BA „diejenige Therapie (...), die eine bestmögliche,

patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ Dies entspricht aus Sicht von Idorsia einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit. Eine solche Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung wird in der Versorgungssituation in Deutschland abgebildet, da – wie eine aktuelle Auswertung von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zeigt – ein erheblicher Anteil der Erwachsenen mit Insomnie im Laufe ihrer Erkrankung keine rezeptpflichtige medikamentöse Therapie erhält und diese seitens der sie behandelnden ärztlichen Fachpersonen auch nicht angeboten bekommt (9). Für diese im bundesdeutschen Versorgungskontext regelhafte Situation wählt Idorsia in Übereinstimmung mit dem G-BA Best-Supportive-Care als zVT, die als Placebo operationalisiert wird.

Für die Ermittlung der relevanten klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Daridorexant wird gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (16) (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.

Es werden nur jene Studien berücksichtigt, für welche ein Studienbericht, eine Vollpublikation oder ein ausführlicher Ergebnisbericht vorliegt (Tabelle 4-3).

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie), deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität ^a haben (Chronische Insomnie)	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche • Gesunde • Andere Indikation 	A1 andere Population
Intervention	Daridorexant (QUVIVIQ®) 50-mg-Tablette, 1-mal täglich	Therapeutikum/Dosierung/Verabreichungsschema nicht regulär	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo)	Anderere/keine Interventionen	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Keine Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A4 andere Endpunkte
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Alle Studien, die keine RCT sind	A5 anderer Studientyp

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	-
Publikationstyp	Studienbericht, Vollpublikation oder ausführlicher Ergebnisbericht	<ul style="list-style-type: none"> • Poster- bzw. Konferenzvortrag • Letter, Notes, Editorial • kein Volltext verfügbar • keine Original-Publikation (Review) • Mehrfach-Publikationen ohne relevante Zusatzinformation 	A7 anderer Publikationstyp
<p>a: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

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 in externen Datenbanken durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 04. Dezember 2023 in den elektronischen Datenbanken Medline, Embase sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Gesucht wurde nach 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. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Suchzeitraums vorgenommen. Die Suchergebnisse wurden von zwei Begutachtenden unabhängig bewertet. Im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die Begutachtenden, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für jene Publikationen verfahren, die im Volltext gesichtet wurden.

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](http://www.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/arszneimittel-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 klinischen Studien in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), sowie in dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), dem ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und wurde zuletzt am 04. Dezember 2023 durchgeführt.

Gesucht wurde nach dem Handels- bzw. Wirkstoffnamen sowie dem Forschungskürzel und anderen Kennungen, ohne Einschränkung auf die Indikation. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Suchzeitraums vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B. Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Begutachtenden bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion bis zum Erreichen eines Konsenses gelöst. Alle ausgeschlossenen Treffer sind zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Suche nach Studienergebnisberichten im Suchportal Clinical Data der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im AMIS des BfArM (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) erfolgte zuletzt am 05. Dezember 2023.

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 –ergebnissen¹. 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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde zuletzt am 05. Dezember 2023 durchgeführt. Gesucht wurde nach den internen Studienidentifikationsnummern der relevanten Studien (gemäß den im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) ID-078A301 und ID-078A303. Beide Studien wurden im Dossier zur Nutzenbewertung von Daridorexant für die Kurzzeittherapie (Behandlung 28 Tage) mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891 identifiziert (siehe auch Tabelle 4-8).

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 Rechenschritte. 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 bewerteten 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 erfolgte in zwei Schritten:

1. Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen.
2. Sichtung des Volltexts der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen.

Diskrepanzen hinsichtlich der Begutachtungsergebnisse wurden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst und, wenn nötig, wurde eine dritte begutachtende Person in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

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

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Begutachtenden anhand der zuvor

festgelegten Kriterien bewertet. Diskrepanzen hinsichtlich der Begutachtungsergebnisse wurden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst und, wenn nötig, wurde eine dritte begutachtende Person in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt und der Selektionsprozess elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D aufgelistet.

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 wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Begutachtenden hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen der Begutachtungsergebnisse wurden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst und, wenn nötig, wurde eine dritte begutachtende Person in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente wurden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich der Studienergebnisse 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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- 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 des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- 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.

Die Bewertung der eingeschlossenen klinischen Studien erfolgt anhand der zugehörigen Studienberichte und Vollpublikationen. 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 Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wird sowohl auf Studienebene (endpunktübergreifend) als auch endpunktspezifisch untersucht. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wird, werden nachfolgend nur die für RCT relevanten Aspekte beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung der Teilnehmenden der Studie sowie der Behandelnden
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterhebenden
- Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 7 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 (17). 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-Statements⁴ 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 RCT 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, SAP 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

Studie 301 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Studie 303 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische langfristige Fortsetzungsstudie zu Studie 301 sowie zu der nicht bewertungsrelevanten Studie 302, beide der Phase III (Evidenzstufe 1b). Die Studie 302 wird im vorliegenden Dossier aufgrund der nicht regulären (25 mg, welche gemäß Fachinformation nur in definierten Ausnahmefällen nach klinischer Einschätzung anzuwenden ist) bzw. nicht zugelassenen (10 mg) Dosierung von Daridorexant nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung

herangezogenen Studien 301 und 303 sind der höchsten Evidenzstufe 1b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (6). Details zum Studiendesign der zwei RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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

- Alter
- Body-Mass-Index (BMI)
- Geschlecht
- Hautfarbe
- Ethnie
- ISI (Insomnia Severity Index) zu Baseline
- Herkunftsregion

Die vollständigen Charakteristika der Teilnehmenden der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 4-12 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 und Best-Supportive-Care) 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 doppelblinden 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 drei Wochen nach dem endgültigen Absetzen der Studienbehandlung an einer metastasierenden Krebserkrankung (die als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend bewertet wurde).

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

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung 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“ (6). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf Erwachsene mit Chronischer Insomnie 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 berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien.

Tabelle 4-4: Eingeschlossene patientenrelevante Endpunkte der Studien 301 und 303

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen
Morbidität – Klinische Endpunkte	Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO)
	Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte	Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)
	Tagesaktivität ^a , selbstbewertet anhand des Fragebogens zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit
	Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand der standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuellen Analogskalen (VAS)
	Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)
	Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S)
	Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
	Patient Global Impression of Change (PGI-C)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten
Nebenwirkungen	Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit
	Unerwünschte Ereignisse (UE)
	Schwere UE (sUE)
	Schwerwiegende UE (SUE)
	Therapieabbruch wegen UE UE von Besonderem Interesse (AESI)

Endpunktkategorie	Endpunkt
	UE kodiert nach SOC und PT gemäß MedDRA
<p>a: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>Ergänzend werden in Anhang 4-G Analysen zu folgenden Endpunkten dargestellt: Morbidität – Klinische Endpunkte: Gesamtschlafdauer (TST), Schlaffeizienz; Schlafarchitektur, Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan, Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO), Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO), selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen; Nebenwirkungen: Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test, Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung und Rebound-Insomnie.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaf latenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sLSO: Empfundener verzögerter Schlafbeginn; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sWASO: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn; TST: Gesamtschlafdauer; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>	

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte wurden vor Studienbeginn der Studien 301 und 303 präspezifiziert.

Mortalität

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

Morbidität – Klinische Endpunkte

Schlaf ist grundlegend für die Gesundheit (18). Hinsichtlich der klinischen Endpunkte zur Morbidität ist zu betonen, dass eine Konkordanz zwischen gewohnheitsmäßigen Schlafzeiten und Laboraufzeichnungszeitplänen grundsätzlich gezeigt werden konnte (19). Die Polysomnografie (PSG) ist eine Standardmethode zur Erfassung einer Insomnie (20). Zusammen mit der Anamnese erlaubt die PSG eine standardisierte Beschreibung aller bekannten Insomnien (21). Gemäß der aktuellen Leitlinie der ESRS ist die PSG Bestandteil der diagnostischen Vorgehensweise bei Insomnien und sollte bei begründeten Indikationen verwendet werden (A-Empfehlung bei klinischem Verdacht auf eine organische Insomnie sowie bei behandlungsresistenter Insomnie; B-Empfehlung bei klinischem Verdacht auf eine Diskrepanz zwischen subjektiv erlebtem und PSG-gemessenem Schlaf) (8). Die PSG ermöglicht eine klinische standardisierte Erhebung des Schlafs und umfasst die Atmung, den Herzschlag, die Sauerstoffsättigung des Bluts, Schnarchgeräusche und Bewegungsparameter. Insbesondere aber ermöglicht die PSG die standardisierte Erhebung der klinischen Endpunkte Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO), sowie Einschlaf latenz (LPS) (21). Mittels Polysomnografie wird insbesondere auch die patientenindividuelle Schlafarchitektur erhoben. Menschen mit Chronischer Insomnie zeichnen sich hierbei durch eine Verringerung bzw. das teilweise Nichtvorhandensein der Tiefschlafphase (N3) und durch eine erhöhte Anzahl von Wachphasen unterbrochene Rapid Eye Movement (REM)-Schlafphase aus (22).

Wie eine Meta-Analyse von PSG-Studien zeigte (23), weichen die polysomnografisch messbaren Befunde von den subjektiv empfundenen Beschwerden von Menschen mit Insomnie ab. So war beispielsweise die mittels PSG gemessene Schlafzeit nur rund 25 Minuten geringer als bei Personen mit gesundem Schlaf; die Betroffenen berichteten jedoch eine subjektive Verkürzung der Schlafzeit von etwa zwei Stunden. Diese Diskrepanz zwischen objektiv messbaren und subjektiv wahrnehmbaren Befunden führte zum Teil zu der Auffassung, dass die Durchführung einer PSG im Rahmen der Diagnose einer Insomnie nicht zweckmäßig sei. Andererseits kann argumentiert werden, dass der diagnostische Zusatznutzen der PSG gerade darin besteht, den Gehirnzustand im Schlaf in Abgrenzung zum subjektiven Erleben der Betroffenen zu erfassen. Dies ist insbesondere relevant, da Betroffene das Ausmaß ihrer Insomnie nicht nur über-, sondern zum Teil auch massiv unterschätzen (12).

Die aufgeführten Parameter sind patientenrelevant, weil sie die Diagnose von Erwachsenen mit Chronischer Insomnie ermöglichen und sind besonders nützlich, um die Art bzw. Qualität ihres Schlafs zu bestimmen (18). Auch die EMA empfiehlt die Erhebung dieser klinischen Schlafparameter zur Untersuchung therapeutischer Effekte (11).

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

Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ist die Zeit in Minuten, die nach Einsetzen des Schlafs (beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. zehn Minuten], die nicht als wach gewertet werden) bis zum Einschalten des Lichts gemäß PSG wach verbracht wird. Neben der Gesamtdauer der Wachphasen werden Dauer und Verlauf der Wachphasen während der Behandlung auch nach Schlafstunden und Nachtquartilen berichtet. Als klassischer klinischer Endpunkt und präspezifizierter koprimärer Studienendpunkt haben die WASO-Ergebnisse der Studie 301 Eingang in die Fachinformation gefunden (24).

Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)

Die Einschlaflatenz ist die Zeitspanne zwischen dem Ausschalten des Lichts und dem Einschlafen, die durch die PSG ermittelt wird. Als klassischer klinischer Endpunkt und präspezifizierter koprimärer Studienendpunkt haben die LPS-Ergebnisse der Studie 301 Eingang in die Fachinformation gefunden (24).

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)

Die empfundene Gesamtschlafdauer entspricht der von den Studienteilnehmenden als Antwort auf Frage 9 des SDQ („Wie lange haben Sie letzte Nacht insgesamt geschlafen?“) selbst angegebene, nach Einsetzen des Schlafes, schlafend verbrachte Zeit. 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 Schlaflabora Aufenthaltes berichtet wurden, wurden im Sinne einer Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten – wie sie die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Bereich Onkologie vorgeschlagen hat und in mehreren Verfahren des G-BA-Unterausschusses Arzneimittel gutgeheißen wurde – nicht gewertet (25-27).

Die sTST wurde als patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome, PRO) sowohl auf der Basis qualitativer als auch quantitativer Analysen validiert. Bezüglich der qualitativen Aspekte wurde die Bedeutung des Schlafparameters sTST für Menschen mit Insomnie auf Grundlage ausführlicher Telefoninterviews bewertet. Die Unfähigkeit, eine ausreichende Gesamtschlafdauer zu erleben, wurde dabei von den Teilnehmenden als eine der größten Herausforderungen, manchmal sogar als die größte Herausforderung bei der Bewältigung ihrer Insomnie angesehen. Auf die Frage, wie wichtig eine Verbesserung der Gesamtschlafdauer auf einer Skala von 1-10 wäre, gaben 14 von 17 Teilnehmenden den Wert 10 an. Dies war der höchste Wert, der für die Bewertung der Wichtigkeit von Veränderungen der einzelnen schlafbezogenen Endpunkte angegeben wurde. Die Gesamtschlafdauer hat somit für Erwachsene mit Insomnie einen hohen Stellenwert und gilt als relevantester selbstberichteter Schlafparameter. Die Teilnehmenden berichteten außerdem, dass sie nicht nur eine Erhöhung der geschlafenen Stundenzahl pro Nacht wünschten, sondern auch eine Erhöhung der Anzahl der Nächte, in denen ihre Gesamtschlafdauer ansteigt. Von den 17 befragten Menschen mit Insomnie gaben zehn an, dass eine Erhöhung der Gesamtschlafdauer in mindestens zwei oder drei bis fünf Nächten pro Woche eine wichtige Verbesserung bei der Behandlung ihrer Insomnie darstellen würde (28).

Neben den qualitativen Aspekten erfolgte außerdem eine umfassende quantitative Validierung der sTST anhand der verfügbaren klinischen Daten (28). Hierbei zeigte die sTST eine akzeptable Test-Retest-Reliabilität, was die Zuverlässigkeit der mittels dieses Endpunktes getroffenen Aussagen unterstützt. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung der Zuverlässigkeit der sTST mittels der Methode der Known-Group-Validität. Diese ergab, dass die mittleren wöchentlichen sTST-Werte zwischen Menschen mit Insomnie und Gesunden differenziert werden können. Darüber hinaus wurde die Sensitivität der sTST für Veränderungen im Zeitverlauf und klinisch bedeutsame Veränderungsschwellen seitens der Betroffenen anhand verschiedener validierter und zuverlässiger Erhebungsinstrumente bewertet (Patient Global Assessment of Disease Severity [PGA-S] und Patient Global Impression of Change [PGI-C] zur Messung der Funktionsfähigkeit am Tag, Patient Global Impression of Severity [PGI-S] und PGI-C für nächtliche Symptome sowie [in Studie 203] klinische Skalen zur Symptomschwere [Clinical Global Impression of Severity, CGI-S] und Symptomveränderungen [Clinical Global Impression of Change, CGI-C]). Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes seitens der Betroffenen ist vom G-BA als patientenrelevant anerkannt worden (7). Die sTST reagierte hierbei signifikant auf behandlungsbedingte Veränderungen sowohl zu Monat 1 als auch zu Monat 3 der Behandlung, wie die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zeigten (28).

Abschließend erfolgte eine Quantifizierung der klinisch bedeutsamen Veränderung der sTST aus Sicht der Betroffenen. Anker-basierte Schätzungen ergaben, dass Menschen mit Insomnie, denen es – gemessen anhand des Endpunkts PGI-C – „etwas besser“ ging, oder die – wie mittels PGA-S-Score gemessen – eine Verringerung um 1 Punkt angaben, einen durchschnittlichen Anstieg der sTST um etwa 42-68 Minuten berichteten. Diese Ergebnisse sprechen für einen Schwellenwert für ein klinisch relevantes Ansprechen für die sTST ab einem Zugewinn von 55 Minuten (28, 29).

Zusammenfassend zeigen die beschriebenen Analysen, dass der Endpunkt sTST – sofern er spezifisch untersucht wird – klinisch relevante Veränderungen bei Menschen mit Insomnie erkennen kann, die sowohl die Quantität als auch die Qualität des Schlafs abbilden. Die sTST-Ergebnisse als präspezifizierter sekundärer klinischer Endpunkt der Studie 301 haben auch seitens der EMA Eingang in die Fachinformation gefunden (24). Dies ist bei patientenberichteten Endpunkten durchaus nicht selbstverständlich und unterstreicht zusätzlich die Bedeutung dieses Endpunkts.

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

Der neu entwickelte und validierte Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) ist die erste selbstberichtete Patientenbefragung zur Bewertung der Tagesaktivität – im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus – bei Menschen mit Insomnie. Die Validierung des IDSIQ wurde kürzlich beschrieben (30-32). Diese Studien, die sich eng an dem Leitfaden der Food and Drug Administration für die Industrie zu patientenberichteten Endpunkten (Patient-Reported Outcome, PRO) orientieren, unterstützen die Verwendung des IDSIQ als zweckgebundene Messung für die Ableitung gültiger und zuverlässiger Endpunkte bei Insomnien 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 (30, 31). Die Symptomskalen und die entsprechenden Einzelfragen des IDSIQ sind in Abbildung 1 dargestellt.

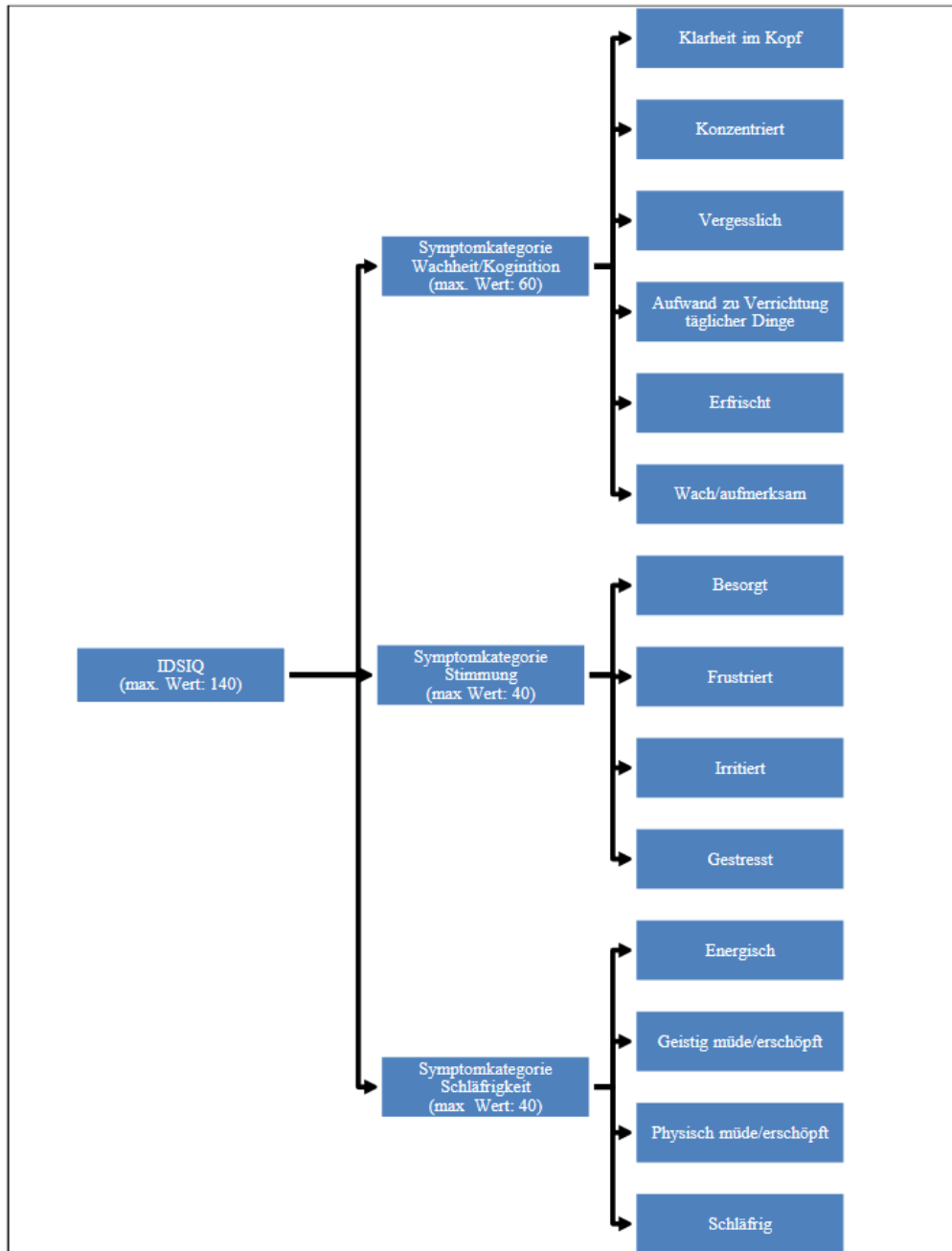


Abbildung 1: Symptomskalen und individuelle Zustandsbeschreibungen des IDSIQ

IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf (31)

Der Zeitraum, auf den sich die Fragen beziehen (Recall Period), ist „heute“. Der IDSIQ wurde für das abendliche Ausfüllen mit einem elektronischen Handgerät entwickelt. Jede Einzelfrage (individuelle Zustandsbeschreibung) wird auf einer elfstufigen numerischen Skala (von 0-10) 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 Insomnie während des Tages hin.

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch zu Daridorexant die Validität und Reliabilität des IDSIQ. Nach Auffassung des G-BA scheint es möglich, Veränderungen der Krankheitsschwere bei Personen mit Chronischer Insomnie (Schlafstörung/Insomnie) mit diesem Instrument abzubilden. Die Erfassung der Morbidität anhand des Fragebogens IDSIQ ist adäquat operationalisiert und entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (16). Darüber hinaus bestätigten die Ergebnisse einer Patientenpräferenzstudie (PAUSE), die im Rahmen der Phase-III-Studien 301 und 302 durchgeführt wurde, dass Erwachsene mit Chronischer Insomnie die Verbesserung der Tagesaktivität als den wichtigsten Endpunkt definieren, gefolgt von der Vermeidung von Entzugserscheinungen. Die Verbesserung der Tagesaktivität ist für Betroffene wichtiger als die Verbesserung der Gesamtschlafdauer, die Verbesserung des Einschlafens und die Verringerung der Wahrscheinlichkeit von abnormen Gedanken und Verhaltensänderungen (dazu zählen u. a. Halluzinationen, Wahnvorstellungen, abnorme Träume, einschließlich Traumverlust, Alpträume, Schlafwandeln oder das Ausleben von Träumen) (33, 34). Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Patientenpräferenz zeigte auch die Studie PAUSE 2.0, welche Erwachsene, die nach eigenen Angaben Symptome einer Chronischen Insomnie aufwiesen, außerhalb von klinischen Studien über Online-Panels einschloss. Als wichtigste Faktoren, welche die Behandlungspräferenz von Betroffenen beeinflussen, wurden die Verbesserung der Tagesaktivität und Vermeidung von Entzugserscheinungen identifiziert (35).

Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)

Der Insomnia Severity Index (ISI) ist ein patientenberichtetes, standardisiertes und validiertes psychometrisches Testverfahren zur Messung der Krankheitsschwere sowie für die Erfassung von Therapieeffekten, dessen Validität und Reliabilität im Anwendungsgebiet von Daridorexant bestätigt wurde (36). Der ISI umfasst sieben Zustandsbeschreibungen zur Insomnie, 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 0-28 Punkten zu erhalten. Der Erinnerungszeitraum (Recall Period) beträgt einen Monat. Eine höhere Punktzahl spiegelt dabei einen höheren Schweregrad der Insomnie wider (37, 38):

- 0 bis 7 Punkte – keine Insomnie
- 8 bis 14 Punkte – unerschwellige Insomnie
- 15 bis 21 Punkte – moderate Insomnie
- 22 bis 28 Punkte – schwere Insomnie

Im Beratungsgespräch zu Daridorexant hat der G-BA bestätigt, dass die patientenberichtete Krankheitsaktivität als patientenrelevant angesehen wird (7).

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS)

Die Forschenden sind sich einig, dass die prospektive Selbstbeobachtung bei Menschen, die unter einer Insomnie leiden, bzw. die Dokumentierung ihres Schlafes Nacht für Nacht mit Hilfe eines Schlaftagebuchs, eine nützliche Methode zur Bewertung und zur Verfolgung der Behandlungseffekte ist (39). Menschen, die unter einer Insomnie 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 (39). Durch die Verwendung eines Schlaftagebuchs können relevante Informationen erfasst werden, die das Schlafverhalten und damit einhergehend das Ausmaß der Beschwerden der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie dokumentieren (8, 39). Zusätzlich kann der Therapieverlauf kontrolliert werden (8, 12). 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 (7). Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) bewertet Schlaftagebücher als zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Diagnostik von Insomnien. Die Daten können mit Hilfe von Schlaftagebüchern intraindividuell über längere Zeit ähnlich gut erfasst werden wie mit Hilfe von apparativen Messmethoden (12).

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) (39-41). Die Validität des Inhalts des SDQ (Content Validity) wurde spezifisch geprüft (42). Die Validierung bestätigte, dass der SDQ leicht zu verstehen und für die Erfahrungen der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie relevant ist.

Der SDQ umfasst einen Fragebogen am Morgen (mit zehn 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 Schlafs; zur Dauer der Wachphasen; zur Aufwachzeit; zur Gesamtschlafdauer; zum Zeitpunkt des Aufstehens), einen Fragebogen am Abend (mit zwei Einzelfragen zur Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafpausen tagsüber), sowie drei visuelle Analogskalen (VAS) am Morgen (Morgen-VAS zur Schlafqualität, zur Schlaftiefe sowie zur morgendlichen Schläfrigkeit) und zwei VAS am Abend (Abend-VAS zur Wachheit am Tag und zur Tagesaktivität).

Mittels SDQ werden schlafspezifische patientenberichtete Endpunkte wie die empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST), die empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO), die empfundene Schlaffeffizienz und der empfundene verzögerte Einschlafbeginn (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 (42). Demnach ist die Verbesserung der sTST für Betroffene wichtiger als die Verbesserung von sLSO oder sWASO (42). In Studie 301 war der sTST sekundärer klinischer Endpunkt. Die sTST-Ergebnisse der Studie 301 haben auch Einzug in die Fachinformation gefunden (5).

Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])

Die Globale Selbsteinschätzung des Schweregrads für Symptome wird anhand validierter Ein-Item-Messungen erhoben, die jeweils den Schweregrad der Symptome und die Auswirkungen der Insomnie bei Tag (Patient Global Assessment of Severity [PGA-S]) oder Nacht (Patient Global Impression of Severity [PGI-S]) in den letzten sieben Tagen bzw. die Veränderungen des Schweregrads sowohl der nächtlichen Symptome der Insomnie als auch der Tagesschläfrigkeit und der Auswirkungen der Insomnie (Patient Global Impression of Change [PGI-C]) in den letzten sieben Tagen im Vergleich zu der Woche vor Behandlungsbeginn auf einer 6- bzw. 7-Punkte-Skala („keine“ bis „schwer“ bzw. „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) abfragt. Der G-BA wertet die Einschätzung der Betroffenen zum Schweregrad ihrer Symptome als patientenrelevant und sieht die Erhebung per PGI-S grundsätzlich als geeignet an (7).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS

Der Residualeffekt am nächsten Morgen wurde anhand der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag über die Werte (mm) der VAS Morgendliche Schläfrigkeit des SDQ beurteilt. Höhere Werte bedeuten eine geringere Schläfrigkeit. Der SDQ ist ein inhaltlich validiertes Schlaftagebuch und stützt sich auf den konzeptionellen Rahmen und die kognitive Validierung des CSD (39). Mithilfe von Schlaftagebüchern können Menschen, die unter Insomnie leiden, ihren Schlaf Nacht für Nacht selbst dokumentieren. Sie eignen sich daher im besonderen Maße zur Bewertung und Verfolgung von Behandlungseffekten. Auch der G-BA bestätigt, dass Patiententagebücher grundsätzlich zur Dokumentation von subjektiven Ereignissen geeignet sein können, wenn Maßnahmen zur Erhöhung der Vollständigkeit bei der Datenerhebung ergriffen werden (7).

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 (43, 44).

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 die Definition "schwerwiegend", die auf dem Ergebnis des Ereignisses oder auf Maßnahmen basiert, die in der Regel mit dem Ereignis verbunden sind, die etwa eine Bedrohung für das Leben oder die Funktionsfähigkeit der betroffenen Person darstellen. Die Definition eines Ereignisses als schwerwiegend (nicht der Schweregrad) dient als Richtschnur für die Festlegung der gesetzlichen Meldepflichten (43, 44).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein 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 (43, 44).

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Alle UE wurden unter Verwendung der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Studien 301 und 303: Version 22.1) kodiert und nach bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) dargestellt.

Eine SOC stellt die höchste Ebene der Hierarchie dar, die das am weitesten gefasste Konzept für Datenabfragen darstellt. SOC 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 (45).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI)

Ein unabhängiger Sicherheitsausschuss (Independent Safety Board, ISB) überprüfte verblindet, ob es sich bei den gemeldeten UE um AESI handelte, die kausal mit der Studienbehandlung zusammenhängen und/oder ob alternative Faktoren zur Entstehung des UE beigetragen haben. Der ISB bestimmte auch die Kategorie der AESI (Narkolepsie-ähnliche Symptome im Zusammenhang mit exzessiver Tagesschläfrigkeit [EDS], Narkolepsie-ähnliche Symptome im Zusammenhang mit Kataplexie, Narkolepsie-ähnliche Symptome im Zusammenhang mit komplexem Schlafverhalten einschließlich Halluzinationen/Schlafparalyse, und Selbstmord/Selbstverletzung).

Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Full-Analysis-Set (FAS)

In Studie 301 und 303 umfasst die Full-Analysis-Set (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 Insomnie 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 301 und 303 herangezogen. Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Best-Supportive-Care (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm vor Studieneinschluss in die 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 werden ebenfalls von den Analysen aus der Studie 303 für das vorliegende Dossier ausgeschlossen.

Auswertungsmethoden

Das vorliegende Dossier enthält die Ergebnisse zur gepoolten Analyse der oben beschriebenen Endpunkte aus den randomisierten kontrollierten, multizentrischen Studien 301 und 303. Das Studiendesign dieser Studien folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die konfirmatorische Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Dabei wird die geforderte Mindestlaufzeit von 24 Wochen für Studien in der Indikation Chronische Insomnie durch die Betrachtung beider Studien als eine kontinuierliche Studie erfüllt. Insgesamt ergibt sich eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Bedingt durch das im Protokoll der Studie 301 festgelegte Therapieregime ergab sich gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase am Ende der Studie 301 bzw. vor Übertritt in die langfristige Fortsetzungsstudie 303, sodass die Studienteilnehmenden im Daridorexant-Arm wie auch die im Best-Supportive-Care-Arm zu diesen Zeiten eine Placebo-Medikation erhielten. Um einen verzerrenden Einfluss dieser Behandlungspause auf die Ergebnisse auszuschließen, werden die zu diesen Zeitpunkten erhobenen Werte bei den entsprechenden Endpunkten aus der Analyse entfernt, im Sinne einer Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten – wie sie die FDA im Bereich Onkologie vorgeschlagen hat und in mehreren Verfahren des G-BA-Unterausschusses Arzneimittel gutgeheißen wurde (25-27). Die Auswaschphase, die analog an das Ende der Studie 303 in Woche 53 anschließt, wird bei der Datenauswertung nicht berücksichtigt, da sie außerhalb des Behandlungszeitraums von 52 Wochen liegt.

Die primäre Datenauswertung schließt alle Studienteilnehmenden der bewertungsrelevanten Studien 301 und 303 ein, die 50 mg Daridorexant erhalten haben. Entsprechend werden auch jene Studienteilnehmenden berücksichtigt, die nach Beendigung der Studie 301 nicht in die langfristige Fortsetzungsstudie 303 übergegangen sind. Eine zusätzliche Analyse aller im Rahmen des vorliegenden Dokuments als patientenrelevant erachteten Endpunkte betrachtet darüber hinaus nur jene Studienteilnehmenden, die von der Studie 301 in die Studie 303 übergetreten sind.

Zur Berechnung des Behandlungseffekts für stetige Endpunkte mit Messwiederholung werden gemischte Modelle (Mixed Effect Model Repeat Measurement, MMRM) verwendet. Dabei werden die Studienteilnehmenden als zufälliger Effekt und alle anderen Variablen als feste Effekte modelliert.

Das MMRM beruht auf der Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (Missing at Random, MAR). Das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen von Datenpunkten einer Variablen nicht von den unbeobachteten Werten dieser Variablen abhängt. Folglich werden fehlende Werte von Studienteilnehmern auf der Grundlage vorhandener Werte ähnlicher Probanden geschätzt.

Die Ergebnisse des MMRM-Modells werden verwendet, um den über die Zeit gemittelten Effekt der Behandlung zu schätzen.

Zur Beurteilung der Relevanz dieses Effektes wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form des Hedges' g herangezogen. Das Ausmaß des Effektes ist hierbei quantifizierbar, wenn das KI der SMD vollständig außerhalb eines Bereichs von -0,2 bis 0,2 liegt. In diesem Fall ist das Ausmaß eines Zusatznutzens (oder eines Schadens) mindestens gering, für ein beträchtliches bzw. erhebliches Ausmaß muss das KI außerhalb des um den Nullpunkt symmetrischen Intervalls mit den Grenzen $\pm 0,3$ bzw. $\pm 0,5$ liegen.

Für patientenberichtete Morbiditätsendpunkte werden Werte, die außerhalb des gewohnten häuslichen Umfeldes während eines Schlaflabora Aufenthaltes berichtet wurden, im Sinne einer Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten – wie sie die FDA im Bereich Onkologie vorgeschlagen hat und in mehreren Verfahren des G-BA-Unterausschusses Arzneimittel gutgeheißen wurde – nicht gewertet (25-27).

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Eine Sicherheitsanalyse wird für den Vergleich zwischen Daridorexant und Best-Supportive-Care jeweils für die Dossier-relevanten Studienarme aus den Studien 301 und 303 durchgeführt. Als Auswertungsmethode für die UE dienen Kontingenztabellen, die die Anzahl der Studienteilnehmenden, bei denen während des gesamten Behandlungsverlaufs ein UE auftrat, für die jeweilige Studie aufzeigen. Es werden eindeutige Werte gezählt, d. h., wenn Studienteilnehmende ein UE in einer Studie mehrfach erlebten, wird dieses nur einmal gezählt. Risikodifferenz (RD), Relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) werden mit ihren 95%-KI 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 der jeweiligen Studie 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 UE angegeben sind.

Peto Odds Ratios (POR) werden berechnet und anstelle des RR angegeben, wenn mindestens eine Zelle Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ enthält. In diesen Fällen werden POR für den jeweiligen Endpunkt zusammen mit dem entsprechenden 95%-KI und p-Werten berechnet.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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. 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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

Bedingt durch das im Protokoll der Studie 301 festgelegte Therapieregime ergab sich eine Auswaschphase am Ende der Studie 301 bzw. vor Übertritt in die langfristige Fortsetzungsstudie 303, sodass die Studienteilnehmenden im Daridorexant-Arm wie auch die im Best-Supportive-Care-Arm zu diesen Zeiten eine Placebo-Medikation erhielten. Um einen verzerrenden Einfluss dieser Behandlungspause auf die Ergebnisse auszuschließen, werden im Rahmen der Hauptanalyse die zu diesen Zeitpunkten erhobenen Werte bei den entsprechenden Endpunkten aus der Analyse entfernt (siehe Abschnitt 4.2.5.2), im Sinne einer Harmonisierung von Auswertungszeitpunkten – wie sie die FDA im Bereich Onkologie vorgeschlagen hat und in mehreren Verfahren des G-BA-Unterausschusses Arzneimittel gutgeheißen wurde (25-27). Im Sinne der Transparenz werden im Anhang 4-G entsprechende Analysen unter Einschluss der Auswaschphase am Ende der Studie 301 für die Endpunkte Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST), Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des IDSIQ, Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand der SDQ-VAS, Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome], PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) sowie Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS vorgelegt.

Da die Endpunkte Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST), Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des IDSIQ, Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand der SDQ-VAS sowie Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS in der Studie 301 auf wöchentlichen Bewertungen beruhen, während in der Studie 303 monatliche Bewertungen vorgenommen wurden, wurde für diese Endpunkte eine Sensitivitätsanalyse mit weniger Auswertungszeitpunkten (Woche, 4, Woche 8 und Woche 12) durchgeführt, um den Einfluss der Studie 301 auf die Gesamtauswertung zu verringern. Die entsprechenden Analysen sind 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 4.3.1.3.5).

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 (17).

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 Interaktionstest 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 kann. 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%-KI 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%-KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen 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 (46):

- 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), BMI (< 25 vs. ≥ 25), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Schweregrad des ISI (ISI-Wert zu Baseline < 22 vs. ≥ 22), Herkunftsregion (Europa vs. nicht-Europa) und Hautfarbe (hell vs. nicht-hell).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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, Lüthmann D, Boukhemair 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.*
- *Genauere 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 (Zulassungsstudien), 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 4-5: 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
Studie 201 (AC-078A201)	ja	ja	abgeschlossen	29 Tage	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 5 mg ^a täglich Daridorexant 10 mg ^a täglich Daridorexant 25 mg ^a täglich Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarm:</u> Zolpidem 10 mg täglich Best-Supportive-Care ^b , täglich
Studie 202 (AC-078A202)	ja	ja	abgeschlossen	10 Tage (Crossover-Studie mit 2 Tagen Behandlungsdauer je Behandlungsarm)	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 5 mg ^a täglich Daridorexant 10 mg ^a täglich Daridorexant 25 mg ^a täglich Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich
Studie 206 (JPRN-JapicCTI-194667 ID-078A206)	ja (für Japan)	ja	abgeschlossen	15 Monate	<u>Interventionsarme:</u> 1. Teil der Studie: Daridorexant 10 mg ^a (Tag 1) bzw. Daridorexant 25 mg ^a (Tag 2) bzw. Daridorexant 50 mg (Tag 3) bzw. Best-Supportive-Care ^b (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 <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie 301 (ID-078A301)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 25 mg ^a täglich Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich
Studie 302 (ID-078A302)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 10 mg ^a täglich Daridorexant 25 mg ^a täglich <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich
Studie 303 (ID-078A303)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen Fortsetzungsstudie der Studie 301 und 302 (ab Woche 16 bis Woche 52)	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 10 mg ^a täglich Daridorexant 25 mg ^a täglich Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarme:</u> Ex-Best-Supportive-Care ^c /Daridorexant 25 mg ^a täglich Best-Supportive-Care, täglich
Studie 304 (JPRN-jRCT2031200452 ID-078A304)	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 25 mg ^a täglich Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich
Studie 305 (JPRN-JapicCTI-205444 ID-078A305)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Interventionsarme:</u> Daridorexant 25 mg ^a täglich Daridorexant 50 mg täglich
Studie 401 (ID-078A401)	nein	ja	laufend	2 Monate (Crossover-Studie mit 29 Tagen Behandlungsdauer je Behandlungsarm)	<u>Interventionsarm:</u> Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich
DARIDOR-ALZ (NCT05924425) ^d	nein	nein	laufend	2 Monate (Crossover-Studie mit 1 Monat Behandlungsdauer je	<u>Interventionsarm:</u> Daridorexant 50 mg täglich <u>Kontrollarm:</u> Best-Supportive-Care ^b , täglich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Behandlungs-arm)	
<p>a: In den Studien 301 und 303 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.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>c: In der Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Best-Supportive-Care (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm vor Einschluss in Studie 303. Studienteilnehmende aus Studie 303, die vom Placebo- in den 25 mg-Arm re-randomisiert wurden, sind nicht Teil der Analyse im vorliegenden Dossier. Studienteilnehmende aus der Studie 302 werden ebenfalls von den Analysen aus der Studie 303 für das vorliegende Dossier ausgeschlossen.</p> <p>d: Die Studie DARIDOR-ALZ ist eine Prüfer-initiierte Studie (Investigator Initiated Trial) des University Hospital Montpellier in Zusammenarbeit mit Idorsia.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 4-5 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus vom 31. Januar 2024 ab und liegen somit weniger als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 201 (AC-078A201)	Kurzzeittherapie (Behandlungsdauer 4 Wochen) ^{a,b}
Studie 202 (AC-078A202)	Dosierung und Verabreichungsschema nicht regulär
Studie 206 (JPRN-JapicCTI-194667; ID-078A206)	Dosierung und Verabreichungsschema aufgrund der Vortherapie in der ersten Studienphase nicht regulär
Studie 302 (ID-078A302)	Dosierung nicht regulär
Studie 304 (JPRN-jRCT2031200452; ID-078A304)	Kurzzeittherapie (Behandlungsdauer 4 Wochen) ^a

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 305 (JPRN-JapicCTI-205444; ID-078A305)	Fehlender Kontrollarm
Studie 401 (ID-078A401)	Keine Ergebnisse (laufende Studie)
DARIDOR-ALZ (NCT05924425)	Keine Ergebnisse (laufende Studie)
<p>a: Da das zu bewertende Anwendungsgebiet von Daridorexant Erwachsene mit einer mindestens 3 Monate anhaltenden Insomnie (Chronische Insomnie) umfasst, bedarf es eines längerfristigen Behandlungsansatzes als einer Kurzzeittherapie von 4 Wochen.</p> <p>b: Die Studie 201 mit einer Behandlungsdauer von 29 Tagen wurde bereits für die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant für die Kurzzeittherapie herangezogen (1).</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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.

Am 04. Dezember 2023 wurde eine systematische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Daridorexant in den elektronischen Datenbanken Medline, Embase und Cochrane durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese erzielte insgesamt 140 Treffer (nach Entfernung der Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien selektiert wurden. Von diesen Treffern wurden fünf im Volltext überprüft und eingeschlossen. Ausgeschlossene Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Die identifizierten Treffer beschreiben die Studien 201 (47), 301 (48-50) und 303 (51).

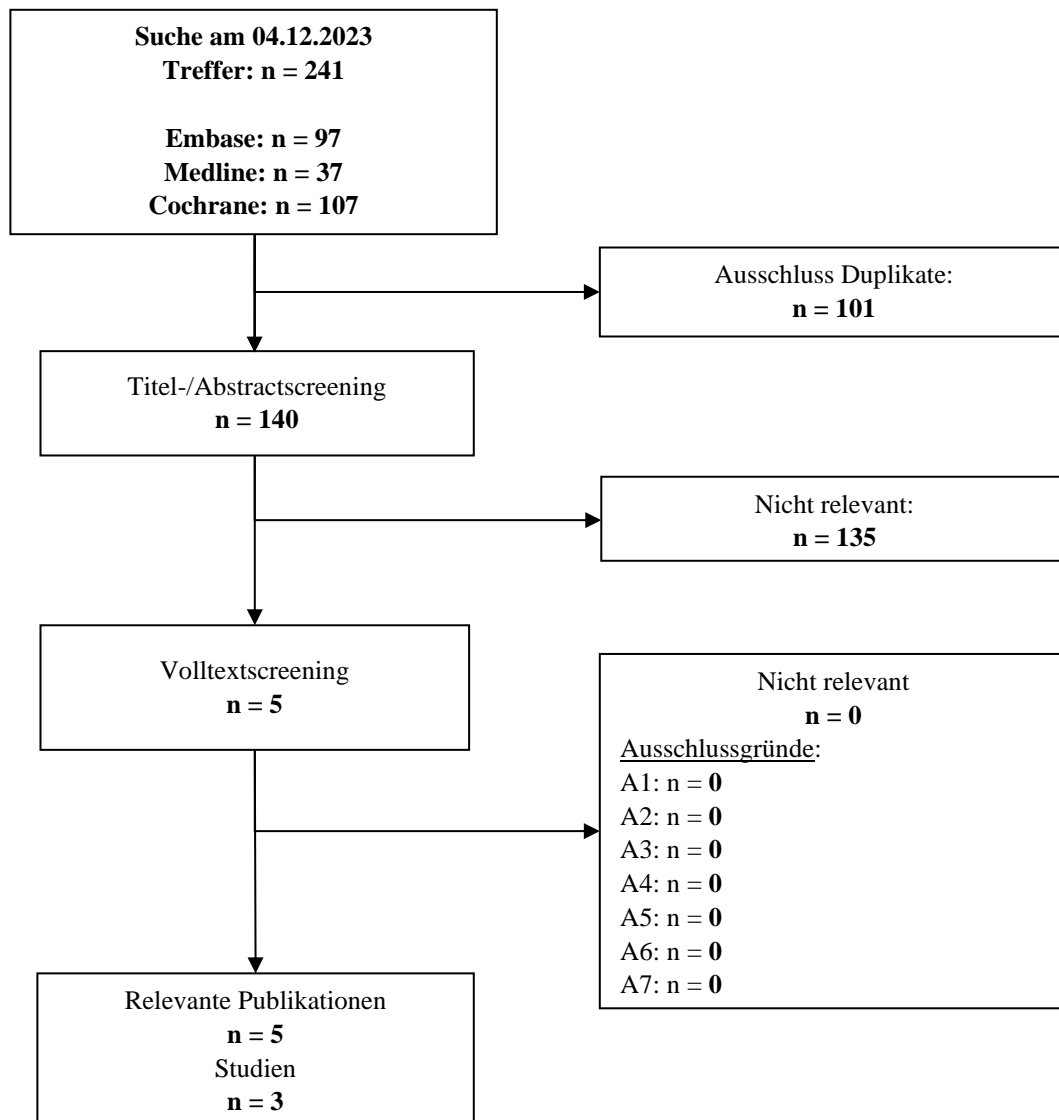


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 4-7: 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)
Studie 301 (ID-078A301)	ClinicalTrials.gov: NCT03545191 (52) EU-CTR: EUCTR2017-004642-20 (53) ICTRP: EUCTR2017-004642-20-DE (54), EUCTR2017-004642-20-DK (55), NCT03545191 (56)	ja	ja	abgeschlossen
Studie 303 (ID-078A303)	ClinicalTrials.gov: NCT03679884 (57) EU-CTR: EUCTR2017-004644-38 (58) ICTRP: EUCTR2017-004644-38-DK (55), NCT03679884 (59)	ja	ja	abgeschlossen
Studie 201 ^{b,c} (AC-078A201)	ClinicalTrials.gov: NCT02839200 (60) EU-CTR: 2016-000826-21 (61) ICTRP: NCT02839200 (62)	ja	ja	abgeschlossen
Studie 304 ^b (ID-078A304)	ICTRP: JPRN-jRCT2031200452 (63)	ja	nein	abgeschlossen

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.

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)
<p>b: Da das zu bewertende Anwendungsgebiet von Daridorexant Erwachsene mit einer mindestens 3 Monate anhaltenden Insomnie (Chronische Insomnie) umfasst, bedarf es eines längerfristigen Behandlungsansatzes als einer Kurzzeittherapie von 4 Wochen.</p> <p>c: Die Studie 201 mit einer Behandlungsdauer von 29 Tagen wurde bereits für die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant für die Kurzzeittherapie herangezogen (1).</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 systematische Suche in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP wurde zuletzt am 04. Dezember 2023 durchgeführt. Es wurden die Studien 201, 301 und 303 in jedem der drei Studienregister identifiziert, sowie die Studie 304 im ICTRP-Register. Die Studien 201 und 304 werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da das zu bewertende Anwendungsgebiet von Daridorexant Erwachsene mit einer mindestens 3 Monate anhaltenden Insomnie (Chronische Insomnie) umfasst und dies eines längerfristigen Behandlungsansatzes als einer Kurzzeittherapie von 4 Wochen bedarf. Die in Tabelle 4-7 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus vom 04. Dezember 2023 ab und liegen somit weniger als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

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 4-5) 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 4-8: 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)
Studie 301 (ID-078A301)	Dossier, Modul 1 (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (64) Dossier, Modul 3 (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (65) Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (66)	ja	ja	ja
Studie 303 (ID-078A303)	Dossier, Modul 3 (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (65) Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (66)	ja	ja	ja
Studie 201 ^{b,c} (AC-078A201)	Dossier, Modul 1 (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (64) Dossier, Modul 3 (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (65) Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (66)	ja	ja	ja
Studie 304 ^b (ID-078A304)	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-891) (66)	ja	ja	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Da das zu bewertende Anwendungsgebiet von Daridorexant Erwachsene mit einer mindestens 3 Monate anhaltenden Insomnie (Chronische Insomnie) umfasst, bedarf es eines längerfristigen Behandlungsansatzes als einer Kurzzeittherapie von 4 Wochen.</p> <p>c: Die Studie 201 mit einer Behandlungsdauer von 29 Tagen wurde bereits für die Bewertung des Zusatznutzens von Daridorexant für die Kurzzeittherapie herangezogen (1).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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 Suche nach den internen Studienidentifikationsnummern der relevanten Studien (gemäß den im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) auf der Internetseite des G-BA wurde zuletzt am 05. Dezember 2023 durchgeführt. Die Studien 301, 303, 201 und 304 wurden im Dossier zur Nutzenbewertung von Daridorexant für die Kurzzeittherapie (Behandlung 28 Tage) identifiziert (1).

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 4-9: 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])
placebokontrolliert						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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])
Studie 301 (ID-078A301)	ja	ja	nein	ja (67)	ja ClinicalTrials.gov: NCT03545191 (52) EU-CTR: EUCTR2017-004642-20 (53) ICTRP: EUCTR2017-004642-20 (54, 68), NCT03545191 (56)	ja (48, 49), Errata: (69, 70)
Studie 303 (ID-078A303)	ja	ja	nein	ja (71)	ja ClinicalTrials.gov: NCT03679884 (57) EU-CTR: EUCTR2017-004644-38 (58) ICTRP: EUCTR2017-004644-38 (55), NCT03679884 (59)	ja (51)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ID-078A301 (Studie 301)	Randomisiert, placebo-kontrolliert, Phase III, verblindet, multizentrisch	Erwachsene mit Chronischer Insomnie nach den Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) ISI-Wert (Insomnia Severity Index) ≥ 15	Daridorexant 50 mg: n = 310 Best-Supportive-Care^a: n = 310 <i>Daridorexant 25 mg^b: n = 310</i>	Auf eine Screening-Phase von 7-18 Tagen, folgte eine 13- bis 24-tägige einfach-verblindete Einführungsphase mit zwei PSG-Nächten nachdem die Studienteilnehmenden mindestens sieben tägliche SDQ-Einträge eingetragen hatten, eine 84-tägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach-verblindete Placebo-Phase von 7 Tagen und einer 30-tägigen Sicherheitsbeobachtungsphase	International, multizentrisch (51 Prüfzentren in sieben Ländern: Dänemark, Deutschland, Kanada, Polen, Schweiz, Spanien und USA) <u>Beginn der Studie (Rekrutierung):</u> Juni 2018 <u>Erste Patientenaufnahme:</u> 04. Juni 2018 <u>Studienende:</u> 25. Februar 2020	Primäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) • Einschlaf latenz (LPS) Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) • Tagesschläfrigkeit, wie mittels IDSIQ-Symptomskala gemessen Weitere präspezifizierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtschlafdauer (TST)^c • Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO)^c • Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO)^c • Wachheit/Kognition, Stimmung und Gesamtwert zur Tagesaktivität^d, wie mittels IDSIQ-Symptomskalen gemessen, sowie 14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p data-bbox="1619 432 1944 488">Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität</p> <ul data-bbox="1574 504 1977 1046" style="list-style-type: none"> • Veränderung des WASO-Wertes • Veränderung der Schlafqualität, der Schlafentiefe, der Wachsamkeit am Tag und der Leistungsfähigkeit am Tag • Veränderung der Schlafarchitektur • Schweregrad der Insomnie (ISI) • Veränderung der Anzahl der Aufwachvorgänge^c • Veränderung der Schlafeffizienz^c • Veränderung des PGA-S-Werts • Veränderung des PGI-C-Werts • Veränderung des PGI-S-Werts <p data-bbox="1574 1094 1776 1118">Pharmakokinetik</p> <p data-bbox="1574 1174 1776 1198">Nebenwirkungen</p> <ul data-bbox="1574 1214 1977 1382" style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten sowie nach PT und SOC • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (sUE)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
						<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch wegen UE • AESI • Veränderung der Vitalparameter • Veränderung des Körpergewichts • Auffälligkeiten und Veränderungen im EKG • Auffälligkeiten und Veränderungen in den Laborparametern • Rebound-Insomnie^c • Entzugserscheinungen (BWSQ)^c • Krankheitssymptomatik (KSS, Coding Sub-Test^c, SDS^c) • Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten (C-SSRS)
ID-078A303 (Studie 303)	Randomisiert, placebo-kontrolliert, Phase III, verblindet, multizentrisch	Erwachsene mit Chronischer Insomnie 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 ^e Daridorexant 50 mg: n = 137	Auf die Randomisierung der Studienteilnehmenden, folgte eine 40-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase und eine 30-tägige Follow-up Phase mit einer einfach-	International, multizentrisch (94 Prüfzentren in 14 Ländern: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich,	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten sowie nach PT und SOC • Schwerwiegende UE (SUE) • Schwere UE (sUE) • Therapieabbruch wegen UE • AESI

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>Best-Supportive-Care^{a,f}: n = 57 aus Studie 303 n = 71 aus Studie 301</p> <p><i>Daridorexant</i> <i>10 mg^g:</i> <i>n = 142</i></p> <p><i>Daridorexant</i> <i>25 mg^g:</i> <i>n = 270</i></p> <p><i>Ex-Placebo/ Daridorexant</i> <i>25 mg^h:</i> <i>n = 127</i></p>	<p>verblindeten Placebo-Phase und einer unverblindeten Sicherheitsbeobachtungsphase.</p>	<p>Kanada, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Ungarn und USA)</p> <p><u>Beginn der Studie (Rekrutierung):</u> 09. Oktober 2018</p> <p><u>Studienende:</u> 22. Februar 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Vitalparameter • Veränderung des Körpergewichts • Auffälligkeiten und Veränderungen im EKG • Auffälligkeiten und Veränderungen in den Laborparametern • Rebound-Insomnie^c • Entzugserscheinungen (BWSQ)^c • Krankheitssymptomatik (KSS, Coding Sub-Test^c, SDS^c) • Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten (C-SSRS) <p>Sonstige präspezifizierte Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) • Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO)^c • Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO)^c • Wachheit/Kognition, Stimmung, Tagesschläfrigkeit und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		Gesamtwert zur Tagesaktivität ^c , wie mittels IDSIQ-Symptomskalen gemessen, sowie 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität <ul style="list-style-type: none"> • Empfundene Leistung am nächsten Tag (SDQ-VAS) • Schweregrad der Insomnie (ISI) • Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der selbstberichteten Wachphasen^c • Veränderung des PGA-S-Werts • Veränderung des PGI-C-Werts
<p>a: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>b: In der Studie 301 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.</p> <p>c: Ergänzende Darstellung im Anhang 4-G</p> <p>d: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>e: Umfasst zwei Studienteilnehmende mit ungültigen ICF. 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.</p> <p>f: Umfasst Studienteilnehmende im Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm aus den Studien 301 und 302.</p> <p>g: Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Best-Supportive-Care (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm vor</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
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.						
h: In der Studie 303 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: Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse; BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und -verhalten der Columbia Universität; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version; EKG: Elektrokardiogramm; ICF: Einwilligungserklärung; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; ISI: Insomnia Severity Index; KSS: Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität; LPS: Einschlaflatenz; n: Anzahl; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PSG: Polysomnografie; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sLSO: Empfundener verzögerter Schlafbeginn; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; SOC: Systemorganklasse; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sWASO: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn; TST: Gesamtschlafdauer; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn						

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

Studie	Daridorexant	Best-Supportive-Care	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ID-078A301 (Studie 301)	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 (Studie 303)	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 für Insomnie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

Studie 301 (ID-078A301) ^a		
	Daridorexant 50 mg n = 310	Best-Supportive-Care n = 310
Alter (in Jahren)		
Durchschnitt (SD)	55,5 (15,3)	55,1 (15,4)
Median (Min; Max)	58 (21; 86)	58 (19; 83)
Q1; Q3	44; 68	44; 68
Alter (in Jahren) [n (%)]		
< 18	0	0
18 ≤ 65	189 (61,0)	188 (60,6)
65 ≤ 75	102 (32,9)	105 (33,9)
75 ≤ 85	18 (5,8)	17 (5,5)
≥ 85	1 (0,3)	0
Altersschichtung (in Jahren) [n (%)]		
< 65	189 (61,0)	188 (60,6)
≥ 65	121 (39,0)	122 (39,4)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	111 (35,8)	100 (32,3)
Weiblich	199 (64,2)	210 (67,7)

Studie 301 (ID-078A301)^a		
	Daridorexant 50 mg n = 310	Best-Supportive-Care n = 310
Ethnie [n (%)]		
Lateinamerikanisch	44 (14,2)	51 (16,5)
Nicht-lateinamerikanisch	265 (85,5)	259 (83,5)
Unbekannt	1 (0,3)	0
Hautfarbe [n (%)]		
hell	274 (88,4)	278 (89,7)
Nicht-hell	36 (11,6)	32 (10,3)
Herkunftsregion [n (%)]		
Europa	207 (66,8)	205 (66,1)
Nicht-Europa	103 (33,2)	105 (33,9)
Body-Mass-Index (kg/m²) [n (%)]		
< 25	127 (41,0)	118 (38,1)
25 - ≥ 30	128 (41,3)	135 (43,5)
> 30	55 (17,7)	57 (18,4)
ISI (Insomnia Severity Index) zu Baseline [n (%)]		
≥ 22	129 (41,6)	132 (42,6)
< 22	181 (58,4)	178 (57,4)
Studie 303 (ID-078A303)^{a,b}		
	Daridorexant 50 mg n = 137	Best-Supportive-Care n = 57
Alter (in Jahren)		
Durchschnitt (SD)	56,9 (13,6)	58,6 (13,2)
Median (Min; Max)	59 (22; 81)	63 (30; 83)
Q1; Q3	48; 68	51; 69
Alter (in Jahren) [n (%)]		
< 18	0	0
18 ≤ 65	83 (60,6)	31 (54,4)
65 ≤ 75	46 (33,6)	22 (38,6)
75 ≤ 85	8 (5,8)	4 (7,0)
≥ 85	0	0
Altersschichtung (in Jahren) [n (%)]		
< 65	83 (60,6)	31 (54,4)
≥ 65	54 (39,4)	26 (45,6)

Studie 303 (ID-078A303)^{a,b}		
	Daridorexant 50 mg n = 137	Best-Supportive-Care n = 57
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	39 (28,5)	17 (29,8)
Weiblich	98 (71,5)	40 (70,2)
Ethnie [n (%)]		
Lateinamerikanisch	19 (13,9)	7 (12,3)
Nicht- lateinamerikanisch	118 (86,1)	50 (87,7)
Hautfarbe [n (%)]		
Hell	121 (88,3)	53 (93,0)
Nicht-hell	16 (11,7)	4 (7,0)
Herkunftsregion [n (%)]		
Europa	97 (70,8)	37 (64,9)
Nicht-Europa	40 (29,2)	20 (35,1)
Body-Mass-Index (kg/m²) [n (%)]		
< 25	60 (43,8)	23 (40,4)
25 - ≥ 30	59 (43,1)	23 (40,4)
> 30	18 (13,1)	11 (19,3)
ISI (Insomnia Severity Index) zu Baseline [n (%)]		
≥ 22	45 (32,8)	16 (28,1)
< 22	92 (67,2)	41 (71,9)
<p>a: In den Studien 301 und 303 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 berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.</p> <p>b: Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Best-Supportive-Care (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Best-Supportive-Care (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.</p> <p>ISI: Insomnia Severity Index; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Studienteilnehmenden in der Analysepopulation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Q1/Q3: Unteres/oberes Quartil</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Behandlung mit KVT-I

Studie 301 (ID-078A301)^a		
	Daridorexant 50 mg n = 310	Best-Supportive-Care n = 310
KVT-I zum Zeitpunkt des Screenings		
Ja	1 (0,3)	1 (0,3)
Nein	309 (99,7)	309 (99,7)
Studie 303 (ID-078A303)^{a,b}		
	Daridorexant 50 mg n = 137	Best-Supportive-Care n = 57
KVT-I zum Zeitpunkt des Screenings		
Ja	1 (0,7)	0
Nein	136 (99,3)	57 (100)
<p>a: In der Studie 301 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 berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.</p> <p>b: Hinsichtlich Studie 303 musste eine Randomisierung auf Daridorexant 50 mg bzw. Best-Supportive-Care (Placebo) zu Studienbeginn der Studie 301 vorliegen und, falls eine initiale Randomisierung in Studie 301 in den Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm erfolgt war, eine Re-Randomisierung in den Best-Supportive-Care (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.</p> <p>KVT-I: Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie; n: Anzahl der Studienteilnehmenden in der Analysepopulation (Full-Analysis-Set)</p> <p>Quelle: (72)</p>		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Frühere Behandlungen mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen

Studie 301 (ID-078A301)^a		
	Daridorexant 50 mg n = 308 ^b	Best-Supportive-Care n = 309 ^b
Mindestens eine frühere Behandlung		
Z-Substanzen	4 (1,3)	2 (0,6)
Benzodiazepine	2 (0,6)	0
<p>a: In der Studie 301 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 berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.</p> <p>b: Die Gesamtzahl an Studienteilnehmenden im Safety Set unterscheidet sich vom Full-Analysis-Set, da hier nur diejenigen Teilnehmenden berücksichtigt werden, die mindestens eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>n: Anzahl der Studienteilnehmenden in der Analysepopulation (Safety Set)</p>		

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.

Das Studiendesign der für die Nutzenbewertung relevanten Studien folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergeben sich daraus 52 Wochen Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care. Sowohl die Studie 301 als auch 303 sind dabei der höchsten Evidenzstufe 1b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen. Sowohl das Studienpersonal, als auch die Studienteilnehmenden waren bis zum Ende der Studie 303 für die randomisierte Behandlung verblindet. Zwischen den Studien erfolgte gemäß den Empfehlungen der EMA für alle Teilnehmenden eine Auswaschphase von sieben Tagen, in der die Teilnehmenden hinsichtlich ihrer Behandlung weiterhin verblindet waren, sowie eine Sicherheitsbeobachtungsphase. Die Übergangsphase zwischen den Studien, in der keine Daten erhoben wurden, konnte für die Teilnehmenden unterschiedlich lang ausfallen. Die erste Datenerhebung in der Studie 303 fand für alle Teilnehmenden nach vierwöchiger Behandlungsdauer statt, sodass dieser Zeitpunkt im Gesamtbild der Behandlungswoche 16 entspricht.

Studienpopulationen

Die herangezogenen Studien 301 und 303 umfassen Erwachsene mit Chronischer Insomnie und decken somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population ab: Erwachsene, die die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) für eine Chronische Insomnie erfüllen, und einen ISI von mindestens 15 (d. h. eine moderate bis schwere Insomnie) aufweisen. Die Teilnehmenden der Studie mussten nach eigenen Angaben Folgendes aufweisen:

- einen verzögerten Schlafbeginn (LSO) ≥ 30 Minuten,
- eine empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO) ≥ 30 Minuten,
- eine empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) $\leq 6,5$ Stunden in mindestens drei von sieben aufeinanderfolgenden Nächten und

- eine Zubettgehzeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr.

Studienübergreifende Endpunkte

Die in Abschnitt 4.2.5.2 in Tabelle 4-4 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden zum größten Teil sowohl in Studie 301 als auch in Studie 303 erhoben, für vereinzelte Endpunkte liegen lediglich Daten aus der Studie 301 vor. Es werden nur die Ergebnisse für die im vorliegenden Modul 4A zutreffende Dosierung von Daridorexant 50 mg 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 – Klinische Endpunkte

Anhand von PSG-Daten wurden in der Studie 301 Schlafparameter klinisch erhoben, wie die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaf latenz (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 (Contract Research Organization, CRO) zertifiziert. Die Bedingungen im Zentrum ermöglichten eine ungestörte Umgebung und PSG-Aufzeichnungen. Die Schlaflaborumgebungen entsprachen den Richtlinien für Zentren für Insomnien (73).

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 Minuten (\pm fünf 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.

Als Grundlage für die Auswertung von PSG-Daten dient die Unterteilung der Aufzeichnung in 30-Sekunden-Abschnitte, so genannte Epochen. Jeder Epoche wird anschließend in Abhängigkeit typischer Kombinationen von Hirnaktivität, Augenbewegungen und Muskelspannung am Kinn ein Schlafstadium zugeteilt, sodass für die Nacht ein Schlafprofil oder Hypnogramm erstellt werden kann (74).

Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (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. zehn Minuten], die als nicht wach gewertet werden, d. h., Epochen, die entweder als Schlafstadium 1 (S1), Schlafstadium 2 (S2), Schlafstadium 3 (Langsamer Wellenschlaf [Slow Wave Sleep, SWS]) oder Rapid Eye Movement (REM) gewertet werden, bis zum Einschalten des Lichts), wie durch PSG bestimmt.

In der 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 12 Wochen ermittelt.

Zusätzlich wird in der Studie die Veränderung des WASO-Wertes zwischen dem Ausgangswert und nach 12 Wochen stündlich für acht Stunden (WASOH1 bis WASOH8) bzw. in vier Quartilen (WASOQ1 bis WASOQ4) erhoben.

Einschlaflatenz (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. zehn Minuten), die als nicht wach gewertet werden, d. h., Epochen der PSG-Aufzeichnung, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet werden, wie durch PSG bestimmt. Als Epochen werden in diesem Zusammenhang 30-sekündige Abschnitte der PSG-Aufzeichnung bezeichnet, die jeweils einem bestimmten Schlafstadium zugeordnet werden (74).

In der Studie 301 wird die Veränderung des Mittelwertes der Einschlaflatenz vom Ausgangswert (Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3) bis zu Woche 12 ermittelt.

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)

In der gepoolten Analyse der Studien 301 und 303 wird die Veränderung des Mittelwertes der empfundenen Gesamtschlafdauer vom Ausgangswert bis zu Woche 52 ermittelt.

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

In den Studien 301 und 303 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) sowie 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 sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden) bis zu Woche 52 ermittelt. Daten aus Studie 301, die im Kontext einer PSG-Nacht erhoben wurden, werden nicht für die Auswertung herangezogen. In die Auswertung des IDSIQ fließen nur Werte ein, die im Alltag und nicht unter klinischen Studienbedingungen erhoben wurden.

Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)

In Studie 301 wurde der ISI von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 3, 6 und 8 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt.

In Studie 303 wurde der ISI von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 3, 4, und 5 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt.

Die Veränderung des ISI-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 3, Studie 301) bis nach 52 Wochen wird zusammen mit den absoluten Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten zusammengefasst. Daten aus Studie 301, die im Kontext einer PSG-Nacht erhoben wurden, werden nicht für die Auswertung herangezogen. In die Auswertung des ISI fließen nur Werte ein, die im Alltag und nicht unter klinischen Studienbedingungen erhoben wurden.

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS)

In den Studien 301 und 303 wurde der SDQ den Studienteilnehmenden bei Visite 1 ausgehändigt und musste vom Screening (Visite 1) bis zum Ende der Placebo-Auswaschphase (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 6-9 Stunden liegt.

Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1-52 bei der Krankheitssymptomatik, 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.

Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S)

Der Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S) ist eine Einzelerhebung, mit der der Schweregrad der Tagessymptome und der Auswirkungen der Insomnie 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 Einzelerhebung, die den Schweregrad der nächtlichen Symptome der Insomnie 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 die Veränderungen des Schweregrads sowohl der nächtlichen Symptome der Insomnie in den letzten sieben Nächten als auch der Tagesschläfrigkeit und der Auswirkungen der Insomnie am Tag 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.

Im vorliegenden Dossier sind, wie im Studienprotokoll der Studie 301 präspezifiziert, für den PGA-S, PGI-S und PGI-C jeweils die Veränderungen vom Ausgangswert (Visite 3) zu Monat 1 und Monat 3 dargestellt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Veränderung vom Ausgangswert für PGA-S und PGI-C (Tagessymptome) alle vier Wochen, entsprechend den Erhebungszeitpunkten in der langfristigen Fortsetzungsstudie 303. Da PGI-S und PGI-C (Nachtsymptome) in der Studie 303 nicht erhoben wurden, sind für diese lediglich die Veränderungen vom Ausgangswert nach einem und drei Monaten abgebildet.

Nebenwirkungen

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS

SDQ-VAS – Morgendliche Schläfrigkeit

In der gepoolten Analyse der Studien 301 und 303 wird die absolute Veränderung zwischen dem Ausgangswert und der Woche 52 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 301 und 303 begann der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit ab dem ersten Tag nach dem Ende der Placebo-Auslaufphase (nur für Teilnehmende in der Behandlungsabbruchgruppe: ab dem ersten Tag nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums bis zum letzten der sieben 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 ersten Tag nach dem Ende der doppelblinden Studienphase bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die nicht in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind).

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

- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrads
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem milden UE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem moderaten UE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem schweren UE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem SUE
- Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Für die Studien 301 und 303 wurden folgende Unerwünschte Ereignisse (UE), gegliedert nach SOC und 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 Schweregrads), die bei mindestens 10% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

- Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zehn Erwachsenen mit Chronischer Insomnie UND bei mindestens 1% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere unerwünschte Ereignisse (sUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten
- A priori definierte Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)

UE wurden gemäß MedDRA Version 22.1 kodiert.

Studie 301 (ID-078A301)

Studiendesign

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Hierbei wird der Wirkstoff Daridorexant (50 mg) einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (Best-Supportive-Care, operationalisiert als Placebo) als zweckmäßige Vergleichstherapie gegenübergestellt.

Studienpopulation

In die Studie 301 wurden 930 Studienteilnehmende eingeschlossen, von denen 310 mit Daridorexant 50 mg versorgt wurden. Ebenfalls 310 Studienteilnehmende erhielten Best-Supportive-Care, 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 4-12 dargestellt. Die Studienteilnehmenden konnten eine KVT-I fortführen, sofern diese vor dem Screening begonnen wurde. Dies traf auf jeweils 1 Person im 50-mg-Daridorexant- sowie im Best-Supportive-Care-Arm zu (Tabelle 4-13). Von den Studienteilnehmenden, die zur Screening-Visite der Studie 301 keine KVT-I erhielten, berichteten in den Studienarmen Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care jeweils 7 Teilnehmende von einem früheren Behandlungsversagen einer KVT-I. 269 bzw. 271 Teilnehmende (Daridorexant 50 mg bzw. Best-Supportive-Care) wurde seitens der ärztlichen Fachpersonen nie eine KVT-I als Behandlungsoption angeboten. Ein kleiner Teil der Teilnehmenden (24 bzw. 20) gaben Kosten

oder fehlende Kostenerstattung als Grund an, keine KVT-I in Anspruch genommen zu haben. Zusätzlich 5 bzw. 4 Teilnehmende gaben an, keinen Zugang zu einer KVT-I zu haben oder dass es an ihrem Wohnort keine Therapeuten gab. 4 bzw. 7 Teilnehmende gaben persönliche Gründe für die Nichtbehandlung mit einer KVT-I an, darunter mangelndes Interesse oder fehlende Motivation, Befürchtung oder Angst vor einer unerwünschten Reaktion oder dass sie zu beschäftigt seien.

Angaben zur Vorbehandlung mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen sind der Tabelle 4-14 zu entnehmen. Während der Studie bestand keine aktive Ad-hoc-Behandlungsoption mit kurzwirksamen Benzodiazepinen oder Z-Substanzen, da dies zu einer wesentlichen Verzerrung hätte führen können. Zudem wäre dies vor dem Hintergrund, dass es kaum Studienabbrecher im Best-Supportive-Care-Arm gab und bereits mit Erstverschreibung dieser Substanzen unerwünschte Ereignisse bis hin zu Abhängigkeitssymptomen hätten ausgelöst werden können, als unethisch zu werten (10). Betroffene mit einer innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite diagnostizierten Alkohol- oder Substanzmissbrauchsstörung, oder mit einer Unfähigkeit, an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen auf Alkohol zu verzichten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie ist die Bewertung der Wirksamkeit von 50 mg Daridorexant auf klinische Schlafparameter mit den Endpunkten Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und Einschlaf latenz (LPS). Das sekundäre Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von 50 mg Daridorexant auf selbstberichtete Schlafparameter mit den Endpunkten sTST und Tagesaktivität – im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus – wie mittels IDSIQ-Symptomskala gemessen. Ein weiteres Ziel der Studie ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnie während der Behandlung und nach Absetzen der Studienmedikation.

Intervention und Vergleichstherapie

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

- Daridorexant (ACT-541468): Filmtabletten, 50 mg
- Daridorexant (ACT-541468): Filmtabletten, 25 mg¹⁶

¹⁶ In der Studie 301 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 berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Daridorexant herangezogen.

- 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 doppelblinden 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 (\pm fünf Minuten) vor dem Ausschalten des Lichts verabreicht, um eine potenzielle Verzögerung der Wirkung von Daridorexant zu vermeiden, wenn es mit dem Essen verabreicht worden wäre, 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 7-18 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 Placebo-Behandlung, die von Visite 2 bis Visite 4 täglich am Abend eingenommen wurde. Visite 3 bestand aus zwei PSG-Nächten und wurde durchgeführt, sobald die Studienteilnehmenden nach Visite 2 mindestens sieben tägliche SDQ-Einträge gemacht hatten. Es folgten eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfach-verblindete Placebo-Auswaschphase von sieben Tagen und eine 30-tägige Sicherheitsbeobachtungsphase. Die Studie wurde gemäß Prüfplan beendet.

Studie 303 (ID-078A303)

Studiendesign

Bei der Studie 303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, internationale, multizentrische langfristige Fortsetzungsstudie der Phase III zu den Studien 301 und 302. Studie 302 wird im vorliegenden Dossier aufgrund der nicht regulären, da nur in definierten Ausnahmefällen nach klinischer Einschätzung anzuwendender, Dosierung von 25 mg bzw. der nicht zugelassenen Dosierung von 10 mg nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Folglich werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse zu der gemäß Fachinformation regulären Dosierung von 50 mg Daridorexant betrachtet.

Studienpopulationen

Von den 804 Studienteilnehmenden der Studie 303, wurden 137 mit Daridorexant 50 mg sowie 128 mit Best-Supportive-Care (Placebo) behandelt. Hiervon stammten alle 137 Studienteilnehmende im 50-mg-Daridorexant-Arm aus der bewertungsrelevanten Studie 301. Im Best-Supportive-Care (Placebo)-Arm trifft dies auf 57 der insgesamt 128 Studienteilnehmenden zu, sodass nur über diese 57 Studienteilnehmenden berichtet wird. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-12 dargestellt.

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 Insomnie. Dazu wurden Unerwünschte Ereignisse sowie AESI nach Beurteilung durch den 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 Insomnie während einer Langzeitbehandlung.

Intervention und Vergleichstherapie

Studienteilnehmende, die in der Studie 301 dem Daridorexant-Arm zugeteilt worden waren, erhielten in der langfristigen Fortsetzungsstudie 303 die gleiche Dosis. Studienteilnehmende, die in der Studie 301 dem Placebo-Arm zugeteilt worden waren, wurden in der langfristigen Fortsetzungsstudie 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 in den Placebo-Arm rekrutiert worden waren und bis Studienende der Studie 303 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 Insomnie, 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).

Daridorexant (ACT-541468) 50 mg oder ein entsprechendes Placebo wurden als Filmtabletten einmal täglich zur Schlafenszeit während der doppelblinden Behandlungsphase oral verabreicht. Datum und Uhrzeit der Behandlungseinnahme wurden von den Studienteilnehmenden in der letzten Woche jeder aufeinanderfolgenden vier-wöchigen Periode, während der doppelblinden Behandlungsphase (die erste vier-wöchige Periode begann an Tag 1 nach der Randomisierung der Studienteilnehmenden bei Visite 1) und täglich während der

Placebo-Auswaschphase 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, doppelblinde Behandlungsphase und eine 30-tägige Nachbeobachtungsphase bestehend aus einer einfach-verblindeten Placebo-Auswaschphase von sieben Tagen sowie einer Sicherheitsbeobachtungsphase.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien 301 und 303 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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien 301 und 303 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in den Studien 301 und 303 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 301 und 303 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^{b,c}	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^d	Nebenwirkungen ^{e,f}
Studie 301	ja	ja	nein	ja
Studie 303	ja	ja	nein	ja

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

b: Im folgenden Ergebnisteil sind nur die patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO); Einschlaf latenz (Latency to Persistent Sleep, LPS); Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST); Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) -Gesamtwerts sowie den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit; Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI); Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuelle Analogskala (VAS); Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S), Patient Global Impression of Severity (PGI-S), Patient Global Impression of Change (PGI-C).

c: Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht als patientenrelevant angesehen werden, sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt: Morbidität – Klinische Endpunkte: Gesamtschlafdauer (TST), Schlafeffizienz, Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan, Empfundener verzögerter Schlafbeginn (sLSO), Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (sWASO).

d: Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten für die Studien 301 und 303 vor.

e: Im folgenden Ergebnisteil sind nur patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt: Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der 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.

f: Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen, die nicht als patientenrelevant angesehen werden, sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt: Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test, Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung und Rebound-Insomnie.

BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; DSST: Prüfung der Substitution von Ziffernsymbolen; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; ISI: Insomnia Severity Index; LPS: Einschlaf latenz; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity, PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^{b,c}	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^d	Nebenwirkungen ^{e,f}
of Severity; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sLSO: Empfundener verzögerter Schlafbeginn; SOC: Systemorganklasse; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sWASO: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn; TST: Gesamtschlafdauer; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn				

4.3.1.3.1 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 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 301	Jedes unerwünschte Ereignis oder jede unerwünschte Reaktion, die zum Tod führte.
Studie 303	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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Mortalität (auf Basis der Unerwünschten Ereignisse) in den Studien 301 und 303 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 Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Todesfälle, n (%)
Studie 301 n = 620 ^a	0 (0,0)
Studie 303 n = 194 ^a	0 (0,0)
a: Daridorexant 50 mg + Best-Supportive-Care (Placebo)	
n: Anzahl; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Im Verlauf der zwei vorliegenden Studien 301 und 303 gab es keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge und keine anderweitig verursachten Todesfälle (Tabelle 4-19).

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität – Klinische Endpunkte – RCT

4.3.1.3.2.1 Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (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 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)

Studie	Operationalisierung
Info	Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn ist die Zeit in Minuten, die nach Einsetzen des Schlafs (beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. zehn Minuten], die nicht als wach gewertet werden) bis zum Einschalten des Lichts gemäß PSG wach verbracht wird. Neben der Gesamtdauer der Wachphasen werden Dauer und Verlauf der Wachphasen während der Behandlung auch nach Schlafstunden und Nachtquartilen berichtet. Als klassischer klinischer Endpunkt und präspezifizierter koprimärer Studienendpunkt haben die WASO-Ergebnisse der Studie 301 Eingang in die Fachinformation gefunden (24).
Studie 301	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 12 Wochen ermittelt. Eine ergänzende Analyse zu der Veränderung des WASO-Wertes zwischen dem Ausgangswert und nach 12 Wochen nach Schlafstunden (WASOH1 bis WASOH8) bzw. Nachtquartilen (WASOQ1 bis WASOQ4) ist Anhang 4-G zu entnehmen. 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.
PSG: Polysomnografie; REM: Rapid Eye Movement; S1: Schlafstadium 1; S2: Schlafstadium 2; SWS: Langsamer Wellenschlaf; WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) in der Studie 301 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.

Als Ergebnis für den Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO), dargestellt in Tabelle 4-22, zeigt sich für die Veränderung zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die durchschnittliche Veränderung im WASO gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -29,26 Minuten signifikant größer als unter Best-Supportive-Care mit -8,59 Minuten (LSMWD -20,7 Minuten [95%-KI: -25,23; -16,1]; $p < 0,0001$). Die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,72 [95%-KI: -0,88; -0,55]) als erheblich quantifiziert werden kann.

Dies bedeutet, dass die Betroffenen unter Behandlung mit Daridorexant nach Schlafbeginn insgesamt weniger lang nachts wach liegen als unter der Vergleichstherapie.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WASO (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301												
WASO	309	95,48 (37,81)	287	65,24 (38,86)	-29,26 (29,00)	309	102,51 (40,77)	283	86,5 (43,15)	-8,59 (29,36)	-20,7 [-25,23; -16,1] < 0,0001	-0,72 [-0,88; -0,55]
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. Für den vorliegenden Endpunkt liegen ausschließlich Daten aus Studie 301 vor.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

Die unter Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care zu beobachtende kürzere Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn geht mit einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST) einher (siehe Anhang 4G). Für die Patientenrelevanz der beobachteten klinischen Effekte ist die Schlafarchitektur hinzuzuziehen, die Hinweise auf die Schlafqualität gibt. Ein gesunder Schlaf zeichnet sich insbesondere durch gering fragmentierte Schlafstadien N2 (robuster Schlaf) und REM aus (75). Die Schlafstadien N2 und REM stellen die vulnerabelsten Phasen für Wachvorgänge dar. Unter Behandlung mit Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care wird eine größere Verlängerung der Schlafdauer insbesondere in diesen Schlafstadien erreicht (Tabelle 4-23). Dieser klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes für die Schlafdauerverlängerung in Schlafstadium N2 sowie der REM-Schlafphase durch die Größe und das KI der SMD bestätigt wird. Im Sinne der Patientenrelevanz erhärten diese Ergebnisse zur Schlafarchitektur die für WASO gezeigte nachhaltige und gegenüber Best-Supportive-Care bisher nicht erreichte große Verbesserung des qualitativen Schlafes unter Daridorexant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Schlafarchitektur (Dauer der Schlafstadien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Dauer (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301												
Schlafstadium N1	309	35,73 (18,61)	287	42,7 (23,61)	6,69 (13,43)	309	34,09 (17,94)	283	38,64 (19,32)	3,70 (13,50)	2,99 [0,88; 5,1] 0,0055	0,22 [0,06; 0,38]
Schlafstadium N2 (robuster Schlaf)	309	184,16 (40,77)	287	222,2 (41,19)	35,70 (32,52)	309	180,36 (42,72)	283	204,54 (45,33)	18,00 (32,70)	17,7 [12,58; 22,78] < 0,0001	0,55 [0,39; 0,71]
Schlafstadium N3 (Tiefschlaf)	309	43,17 (31,53)	287	43,11 (31,17)	0,87 (18,81)	309	43,11 (29,17)	283	41,4 (31,79)	-0,28 (18,81)	1,15 [-1,79; 4,09] 0,4427	0,06 [-0,1; 0,22]
REM-Schlaf	309	65,18 (20,23)	287	81,49 (24,5)	15,71 (18,28)	309	61,05 (20,52)	283	72,36 (23,26)	8,22 (18,28)	7,49 [4,62; 10,35] < 0,0001	0,41 [0,25; 0,58]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dauer (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. Für den vorliegenden Endpunkt liegen ausschließlich Daten aus Studie 301 vor.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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); k.A.: Keine Angabe (für diese Werte konvergiert das zugrunde liegende Modell nicht.); KI: Konfidenzintervall; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; REM: Rapid Eye Movement; SD: Standardabweichung

4.3.1.3.2.2 Einschlaf latenz (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 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Einschlaf latenz (LPS)

Studie	Operationalisierung
Info	Die Einschlaf latenz ist die Zeitspanne zwischen dem Ausschalten des Lichts und dem Einschlafen, die durch die PSG ermittelt wird.
Studie 301	Es wird die Veränderung des Mittelwertes der Einschlaf latenz vom Ausgangswert (Mittelwert der 2 PSG-Nächte bei Visite 3) bis zu Woche 12 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.
LPS: Einschlaf latenz; PSG: Polysomnografie; REM: Rapid Eye Movement; SWS: Langsamer Wellenschlaf	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Einschlaf latenz (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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; LPS: Einschlaf latenz; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Einschlaf latenz (LPS) in der Studie 301 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 Einschlaf latenz (LPS) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Einschlaf latenz (LPS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Als Ergebnis für den Endpunkt Einschlaf latenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT), dargestellt in Tabelle 4-26, zeigt sich für die Veränderung zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant (-32,60 Minuten) gegenüber Best-Supportive-Care (-21,00 Minuten), bei einem p-Wert von $< 0,0001$. Die Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant demnach signifikant stärker verkürzt als unter Best-Supportive-Care (LSMWD -11,6 Minuten [95%-KI: -15,51; -7,73]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g: -0,47 [-0,63; -0,31] als beträchtlich quantifiziert werden kann.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Einschlaf latenz (LPS; erfasst unter der Kodierung PSLAT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PSLAT (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301												
PSLAT	309	63,62 (37,39)	287	30,28 (23,41)	-32,60 (24,79)	309	66,53 (39,77)	283	42,92 (34,29)	-21,00 (24,96)	-11,6 [-15,51; -7,73] < 0,0001	-0,47 [-0,63; -0,31]
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. Für den vorliegenden Endpunkt liegen ausschließlich Daten aus Studie 301 vor.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

4.3.1.3.3 Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte – RCT**4.3.1.3.3.1 Empfundene Gesamtschlafdauer (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 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

Studie	Operationalisierung
Info	<p>Die empfundene Gesamtschlafdauer (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.</p> <p>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 Schlaflabora Aufenthaltes 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 (7, 25, 27). Die sTST-Ergebnisse der Studie 301 haben seitens der EMA Eingang in die Fachinformation gefunden (24). Dies ist bei patientenberichteten Endpunkten durchaus nicht selbstverständlich und unterstreicht zusätzlich die Bedeutung dieses Endpunktes.</p>
Studie 301 Studie 303	<p>Es wird die Veränderung des Mittelwertes der empfundenen Gesamtschlafdauer vom Ausgangswert bis zu Woche 52 ermittelt.</p> <p>Zusätzlich sind folgende Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) in Anhang 4-G enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Mittelwertes vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Berücksichtigung der Auswaschphase nach Studie 301 • Veränderung des Mittelwertes vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Beschränkung der Auswertungszeitpunkte der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12
<p>EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FDA: US-amerikanische Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer</p>	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) in den Studien 301 und 303 wird gemäß FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-29; Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt). 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.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

sTST	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	307/310 (99,0)
Woche 2	308/310 (99,4)	307/309 (99,4)
Woche 3	306/310 (98,7)	302/306 (98,7)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	299/304 (98,4)
Woche 6	300/302 (99,3)	296/301 (98,3)
Woche 7	301/301 (100,0)	296/299 (99,0)
Woche 8	298/300 (99,3)	296/299 (99,0)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)

sTST	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Woche 10	293/293 (100,0)	292/294 (99,3)
Woche 11	288/293 (98,3)	290/294 (98,6)
Woche 12	278/293 (94,9)	277/293 (94,5)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	105/122 (86,1)	47/52 (90,4)
Woche 28	99/107 (92,5)	40/45 (88,9)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	40/43 (93,0)
Woche 40	94/98 (95,9)	37/40 (92,5)
Woche 44	90/97 (92,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	36/38 (94,7)
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.

b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.

c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

EMA: Europäische Arzneimittelagentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer

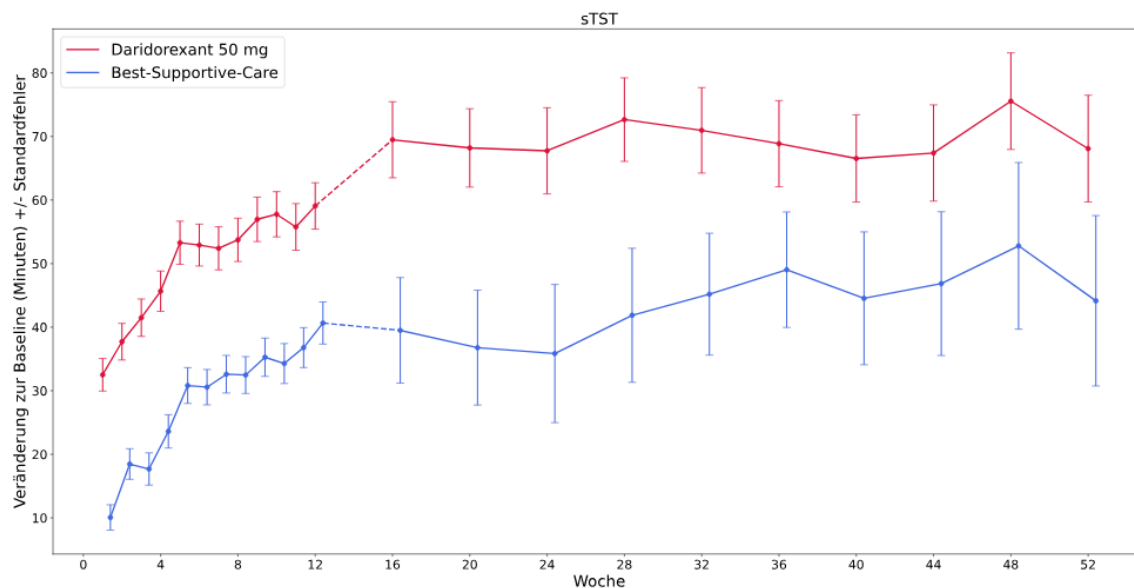
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Die durchschnittliche Veränderung in der sTST gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit 55,30 Minuten größer als unter Best-Supportive-Care mit 35,30 Minuten (LSMWD 20,0 Minuten [95%-KI: 12,55; 27,39]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,42 [0,26; 0,58]) als gering quantifiziert werden kann.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

sTST (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301 => 303												
sTST	309	313,18 (57,60)	73	377,16 (94,4)	55,30 (46,93)	309	315,89 (53,14)	26	367,39 (72,67)	35,30 (48,34)	20,0 [12,55; 27,39] < 0,0001	0,42 [0,26; 0,58]
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + 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.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer</p>												



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

Abbildung 3: Verlaufskurve zum Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Tagesaktivität (IDSIQ)

Studie	Operationalisierung
Info	<p>Der neu entwickelte standardisierte und validierte Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) ist der erste selbstberichtete Fragebogen zur Bewertung der Tagesaktivität – im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus – bei Menschen mit Insomnie. Die Validierung des IDSIQ wurde kürzlich beschrieben (30). Diese Studien, die sich eng an den Leitfaden der Food and Drug Administration für die Industrie zu patientenberichteten Endpunkten (Patient-Reported Outcomes, PRO) orientieren, unterstützen die Verwendung des IDSIQ als zweckgebundene Messung für die Ableitung gültiger und zuverlässiger Endpunkte bei Insomnien 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 (30, 31).</p> <p>Der Zeitraum, auf den sich die Fragen beziehen (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 Insomnie während des</p>

Studie	Operationalisierung
Studie 301 Studie 303	<p>Tages hin. Die Symptomskalen des IDSIQ spiegeln häufige Faktoren zur Beeinträchtigung der Tagesaktivität aufgrund von Insomnien in der klinischen Praxis wider (76).</p> <p>Die folgenden globalen Symptommessungen (PGI-S zur Messung der Schwere der Nachtsymptome, PGI-C zur Messung der Veränderung der Nachtsymptome, PGA-S zur Messung der Schwere der Tagessymptome sowie PGI-C zur Messung der Veränderung der Tagessymptome) wurden als Anker für die Validierung des IDSIQ verwendet (29). Sie werden im Ergebnisteil ebenfalls berichtet.</p> <p>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) 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 Woche 52 ermittelt.</p> <p>Zusätzlich sind folgende Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) in Anhang 4-G enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Mittelwertes vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Berücksichtigung der Auswaschphase nach Studie 301 • Veränderung des Mittelwertes vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Beschränkung der Auswertungszeitpunkte der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12 <p>Ebenfalls in Anhang 4-G ergänzend dargestellt werden für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) die 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität.</p>
<p>IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch</p>	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in den Studien 301 und 303 wird gemäß FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (IDSIQ) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-33; Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt). 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.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ)

IDSIQ ^a	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^d
Studie ^b Zeitpunkt	n/N (%) ^c	n/N (%) ^c
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	306/310 (98,7)
Woche 2	309/310 (99,7)	303/309 (98,1)
Woche 3	304/310 (98,1)	301/306 (98,4)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	300/304 (98,7)
Woche 6	300/302 (99,3)	297/301 (98,7)
Woche 7	299/301 (99,3)	297/299 (99,3)
Woche 8	299/300 (99,7)	297/299 (99,3)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)

IDSIQ^a	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^d
Studie^b Zeitpunkt	n/N (%) ^c	n/N (%) ^c
Woche 10	292/293 (99,7)	291/294 (99,0)
Woche 11	290/293 (99,0)	291/294 (99,0)
Woche 12	282/293 (96,2)	276/293 (94,2)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	107/122 (87,7)	48/52 (92,3)
Woche 28	101/107 (94,4)	39/45 (86,7)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	39/43 (90,7)
Woche 40	93/98 (94,9)	36/40 (90,0)
Woche 44	89/97 (91,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	35/38 (92,1)
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)

a: Die angegebenen Rücklaufquoten beziehen sich sowohl auf die Ergebnisse zum Gesamtwert für den Endpunkt Tagesaktivität als auch auf die Ergebnisse für die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition (IDQALERT), Stimmung (IDQMOOD) und Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP).

b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.

c: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.

d: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

EMA: Europäische Arzneimittelagentur; IDS IQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität (IDS IQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität (Gesamtwert) (IDQTOT) sowie für die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition (IDQALERT), Stimmung (IDQMOOD) und Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP) sind in Tabelle 4-34 dargestellt.

Als Ergebnis für den Endpunkt Tagesaktivität (IDS IQ), dargestellt als Gesamtwert für die Tagesaktivität, zeigt sich über den Gesamtzeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die LSMWD für die Veränderung der Tagesaktivität (Gesamtwert) gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich

mit Best-Supportive-Care liegt bei -7,45 ([95%-KI: -10,11; -4,79]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,44 [-0,6; -0,28]) als gering quantifiziert werden kann.

Dies bedeutet, dass sich die Gesamtbeeinträchtigung am Tage bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie unter Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care deutlich verringert.

Als Ergebnis für das Symptom Aufmerksamkeit/Kognition als Teil der Tagesaktivität, dargestellt mittels der IDSIQ-Symptomskala zu Aufmerksamkeit/Kognition, zeigt sich über den Gesamtzeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die LSMWD für die Veränderung der Aufmerksamkeit/Kognition gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -2,91 ([95%-KI: -4,03; -1,79]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,4 [-0,56; -0,25]) als gering quantifiziert werden kann.

Dies bedeutet, dass sich die Beeinträchtigungen hinsichtlich Aufmerksamkeit und Kognition bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie unter Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care deutlich verringern.

Als Ergebnis für das Symptom Stimmung als Teil der Tagesaktivität, dargestellt mittels der IDSIQ-Symptomskala zu Stimmung, zeigt sich über den Gesamtzeitraum ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die LSMWD für die Veränderung der Stimmung gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -2,41 ([95%-KI: -3,28; -1,55]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,44 [-0,6; -0,28]) als gering quantifiziert werden kann.

Dies bedeutet, dass sich die Beeinträchtigungen hinsichtlich der Stimmung bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie unter Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care deutlich verringern.

Als Ergebnis für das Symptom Tagesschläfrigkeit als Teil der Tagesaktivität, dargestellt mittels der IDSIQ-Symptomskala zu Tagesschläfrigkeit, zeigt sich über den Gesamtzeitraum im Mittel ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die LSMWD für die Veränderung der Tagesschläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -2,11 ([95%-KI: -2,89; -1,33]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,42 [-0,58; -0,26]) als gering quantifiziert werden kann.

Dies bedeutet, dass sich die Beeinträchtigungen hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie unter Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care deutlich verringern.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Tagesaktivität der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IDSIQ (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301 => 303												
Gesamtwert Tagesaktivität (IDQTOT)	309	74,52 (25,16)	73	49,72 (28,98)	-19,00 (16,82)	308	73,55 (24,64)	26	53,29 (30,64)	-11,50 (17,27)	-7,45 [-10,11; -4,79] < 0,0001	-0,44 [-0,6; -0,28]
Aufmerksamkeit/ Kognition (IDQALERT)	309	32,29 (10,55)	73	21,7 (12,25)	-8,16 (7,08)	308	32,20 (10,23)	26	22,76 (13,13)	-5,25 (7,28)	-2,91 [-4,03; -1,79] < 0,0001	-0,4 [-0,56; -0,25]
Stimmung (IDQMOOD)	309	19,75 (8,56)	73	13,5 (9,08)	-5,17 (5,45)	308	19,09 (8,77)	26	14,08 (9,2)	-2,76 (5,60)	-2,41 [-3,28; -1,55] < 0,0001	-0,44 [-0,6; -0,28]
Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP)	309	22,48 (7,21)	73	14,52 (8,21)	-5,66 (4,94)	308	22,26 (6,95)	26	16,45 (8,8)	-3,55 (5,09)	-2,11 [-2,89; -1,33] < 0,0001	-0,42 [-0,58; -0,26]

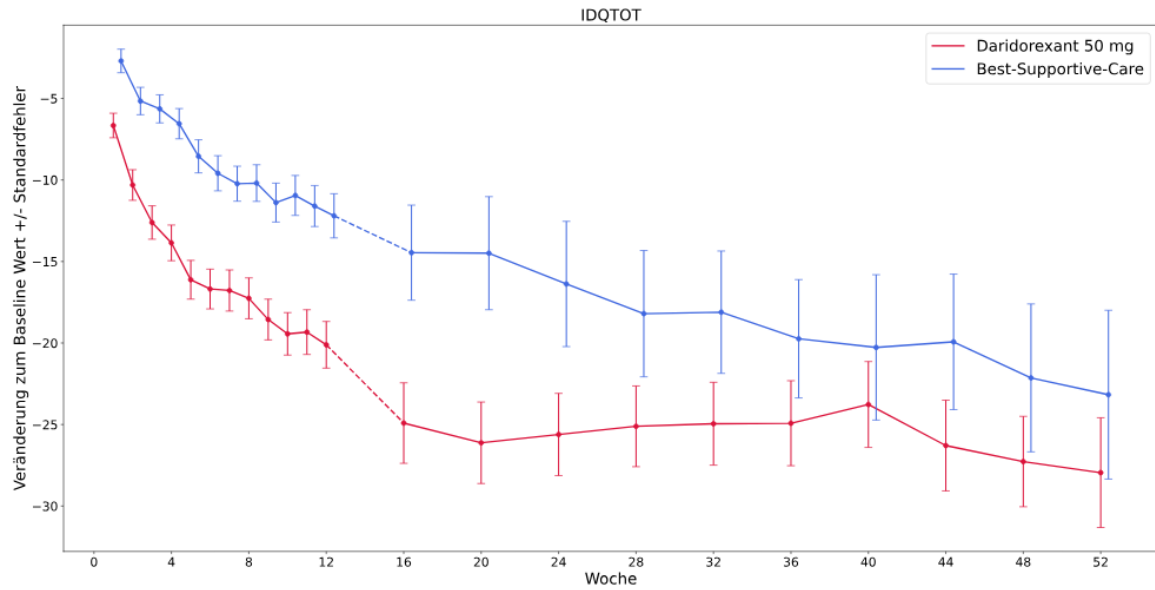
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

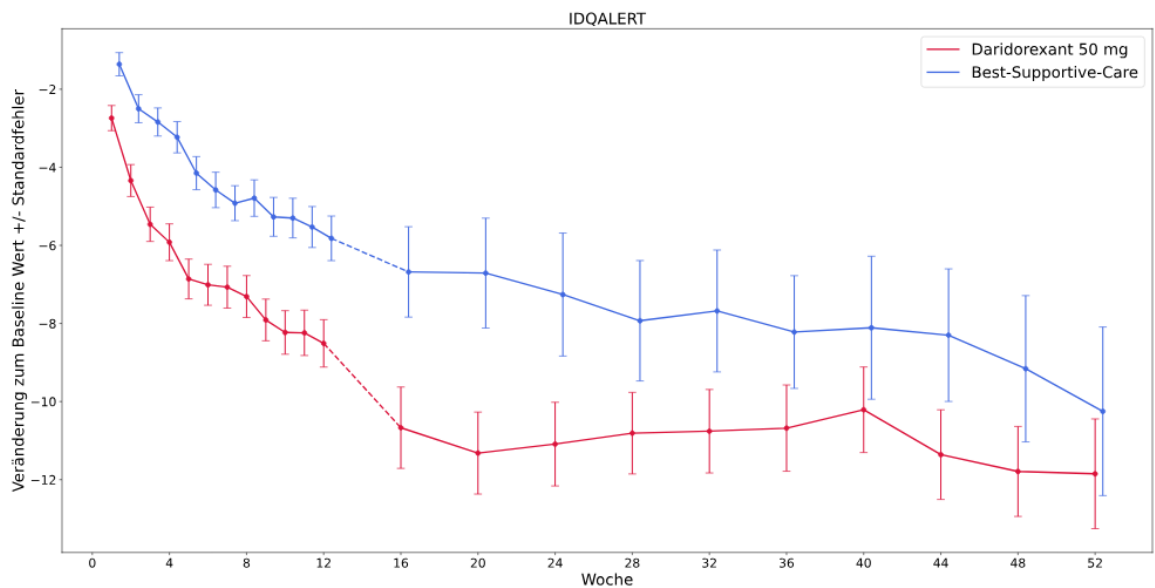
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur ; EOT: Ende der Behandlung; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

Abbildung 4: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Gesamtwert (IDQTOT)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

Abbildung 5: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Symptomskala Aufmerksamkeit/Kognition (IDQALERT)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

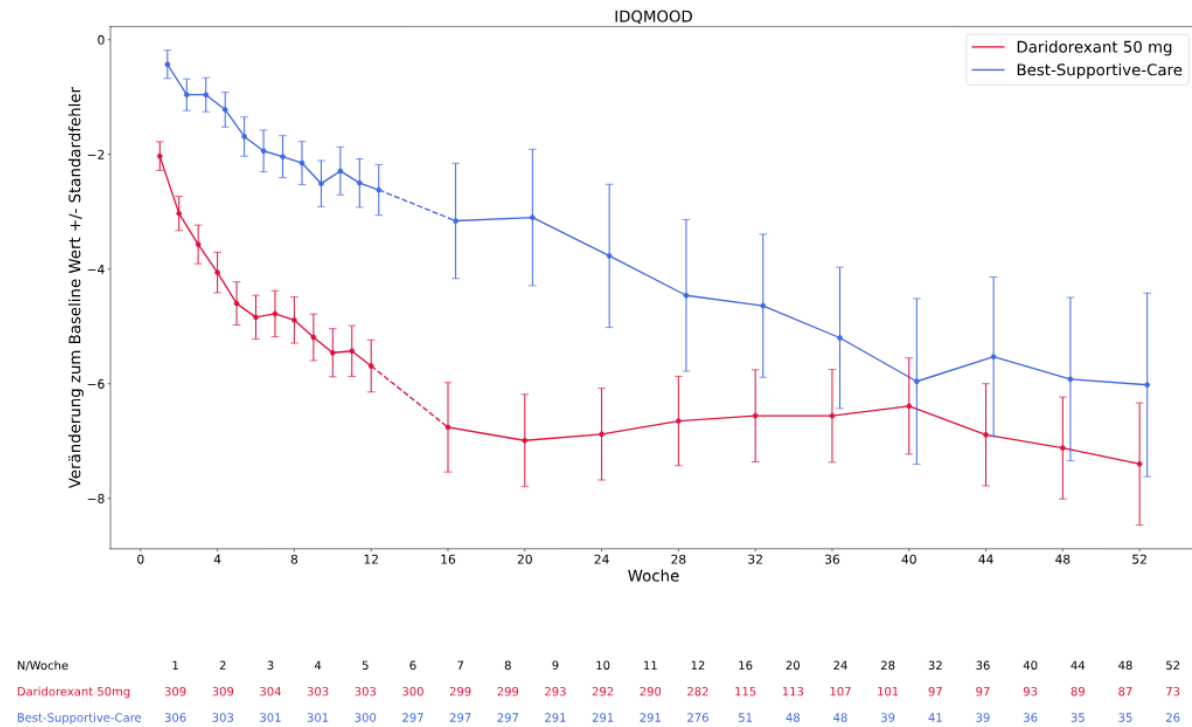


Abbildung 6: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Symptomskala Stimmung (IDQMOOD)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

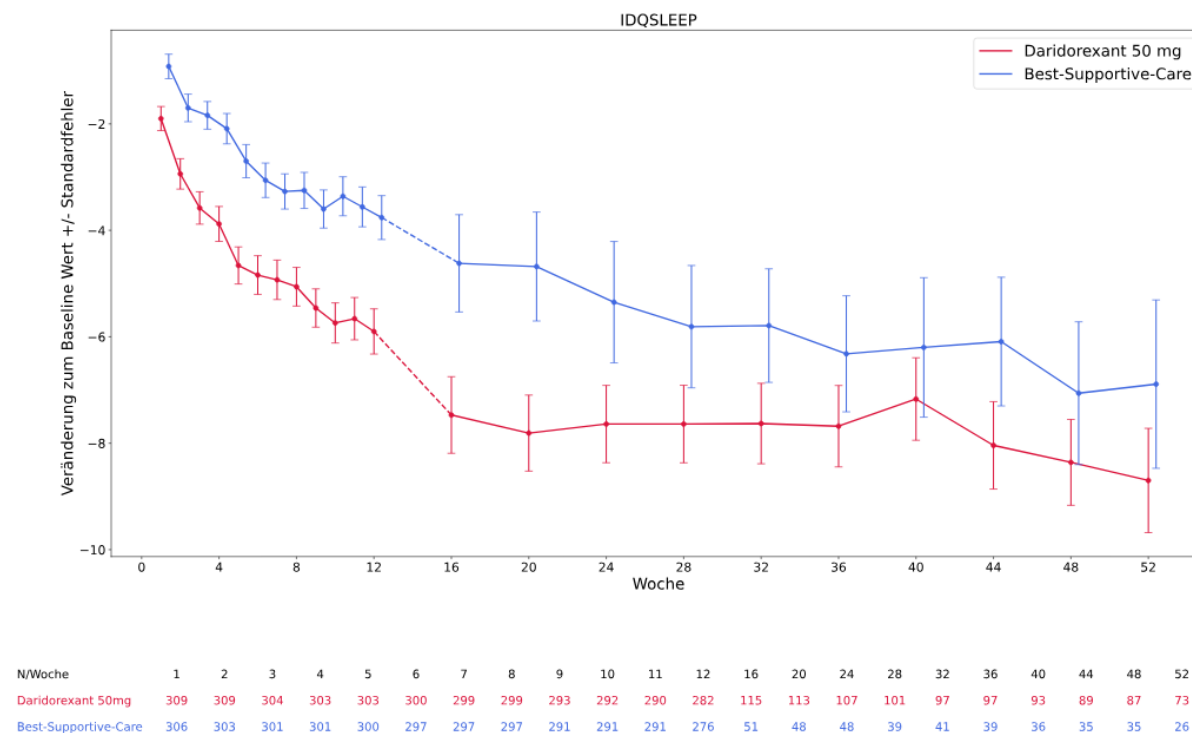


Abbildung 7: Verlaufskurve zum Endpunkt Tagesaktivität, gemessen mittels IDSIQ-Symptomskala Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

4.3.1.3.3 Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens 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 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index)

Studie	Operationalisierung
Info	<p>Der Insomnia Severity Index (ISI) ist ein patientenberichtetes, standardisiertes und validiertes psychometrisches Testverfahren zur Messung der Krankheitsschwere sowie des Erkrankungsverlaufs, dessen Validität und Reliabilität im Anwendungsgebiet von Daridorexant bestätigt wurde (36). Der ISI umfasst sieben Zustandsbeschreibungen zur Insomnie, 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 (Recall Period) beträgt einen Monat. Eine höhere Punktzahl spiegelt dabei einen höheren Schweregrad der Insomnie wider (37, 38):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 bis 7 Punkte – keine Insomnie • 8 bis 14 Punkte – unterschwellige Insomnie • 15 bis 21 Punkte – moderate Insomnie • 22 bis 28 Punkte – schwere Insomnie
Studie 301 Studie 303	<p>In Studie 301 wurde der ISI von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 3, 6 und 8 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt.</p> <p>In Studie 303 wurde der ISI von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 3, 4, und 5 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt.</p> <p>Die Veränderung des ISI-Gesamtwerts vom Ausgangswert (Visite 3, Studie 301) bis nach 52 Wochen wird zusammen mit den absoluten Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten zusammengefasst.</p> <p>Neben der ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse mit Beschränkung der Auswertungszeitpunkte der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12 (siehe Abschnitt 4.2.5.4) werden die Ergebnisse für die einzelnen Zustandsbeschreibungen für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index) im Anhang 4-G dargestellt.</p>
ISI: Insomnia Severity Index	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index) in den Studien 301 und 303 wird gemäß FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (ISI) sind mit > 85% (und größtenteils > 90%), basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-37; Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt). 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 Insomnie (Insomnia Severity Index) als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index)

ISITOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 4	299/307 (97,4)	297/306 (97,1)
Woche 12	283/293 (96,6)	281/293 (95,9)
Woche 26	104/114 (91,2)	43/50 (86,0)
Woche 39	95/100 (95,0)	36/42 (85,7)
Woche 52	83/95 (87,4)	37/38 (97,4)

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.

ISITOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren. c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (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.

Als Ergebnis für den Endpunkt Schweregrad der Insomnie (bewertet anhand des ISI), (siehe Tabelle 4-38) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. In beiden Studienarmen wird eine Reduzierung des Schweregrads der Insomnie von „moderate Insomnie“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Insomnie“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht. Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm jedoch mit -7,60 größer als unter Best-Supportive-Care mit -5,68 (LSMWD -1,92 [95%-KI: -2,87; -0,98]; p = 0,0001). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird. Das Ausmaß des Effektes ist nicht quantifizierbar (Hedges' g: -0,32 [-0,48; -0,16]).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index – ISITOT; ISI-Gesamtwert) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ISITOT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301 => 303												
ISITOT	308	19,25 (3,99)	83	10,17 (6,37)	-7,60 (5,42)	309	19,17 (4,03)	37	11,43 (7,73)	-5,68 (6,56)	-1,92 [-2,87; -0,98] 0,0001	-0,32 [-0,48; -0,16]
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung</p>												

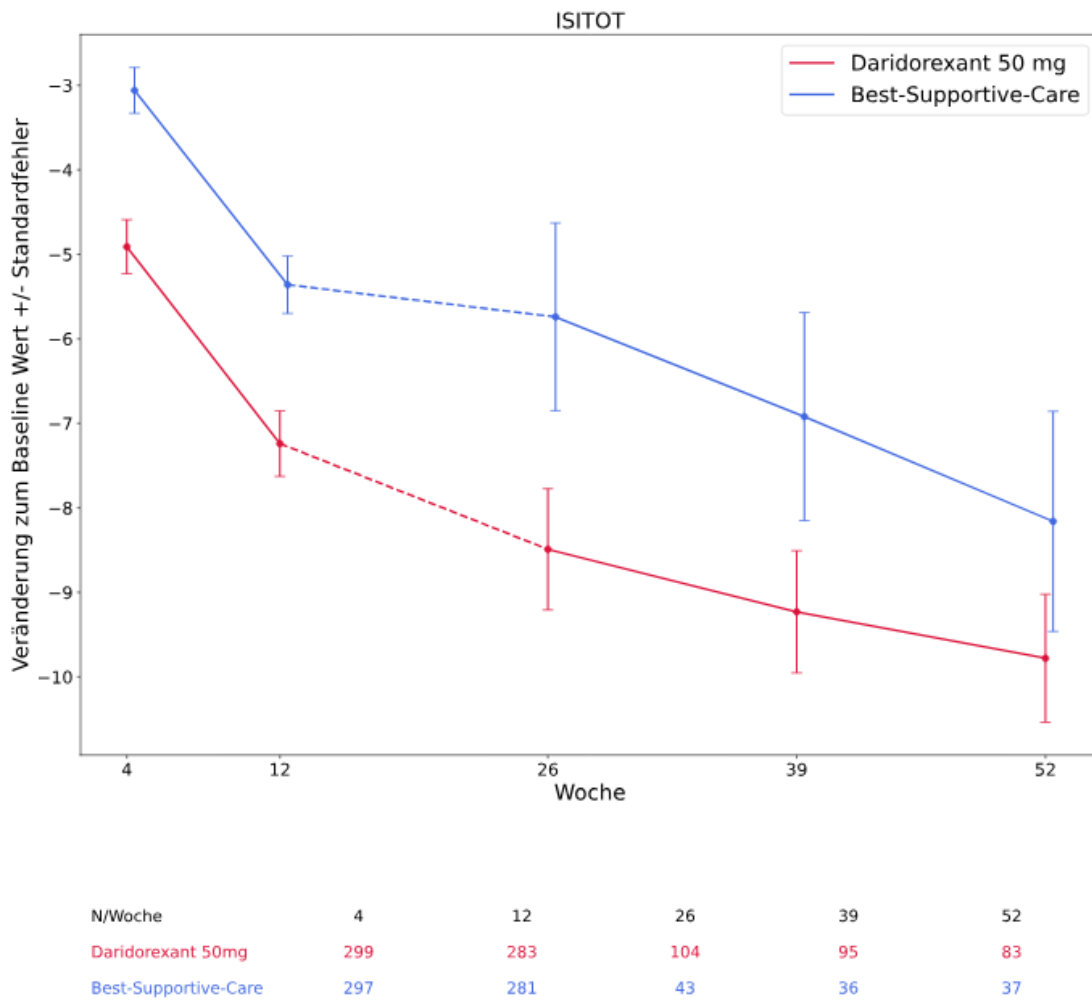


Abbildung 8: Verlaufskurve zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie (Insomnia Severity Index – ISITOT; ISI-Gesamtwert)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

4.3.1.3.3.4 Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuelle Analogskalen (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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS)

Studie	Operationalisierung
Info	<p>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) (39-41). Die Validität des Inhalts des SDQ (Content-Validity) wurde spezifisch geprüft (42). Die Validierung bestätigte, dass der SDQ leicht zu verstehen und für die Erfahrungen der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie relevant ist.</p> <p>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 Schlafs; zur Dauer der Wachphasen; zur Aufwachzeit; zur Gesamtschlafdauer; zum Zeitpunkt des Aufstehens), einen Fragebogen am Abend (mit zwei Einzelfragen zur Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafpausen tagsüber), sowie drei visuelle Analogskalen (VAS) am Morgen (Morgen-VAS zur Schlafqualität, zur Tiefe des Schlafs sowie zum Schläfrigkeitsgefühl) und zwei VAS am Abend (Abend-VAS zum Schläfrigkeitsgefühl untertags und zur Funktionsfähigkeit im Alltag).</p>
Studie 301 Studie 303	<p>Der SDQ wurde den Studienteilnehmenden bei Visite 1 ausgehändigt und musste vom Screening (Visite 1) bis zum Ende der Placebo-Auswaschphase (Visite 10) täglich ausgefüllt werden.</p> <p>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 6-9 Stunden liegt.</p> <p>Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und den Wochen 1-52 bei der Krankheitssymptomatik, die zu Hause anhand der VAS-Werte (mm) für die Schlafiefe, Schlafqualität, Wachheit am Tag und Tagesaktivität beurteilt wurde, werden zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich sind folgende Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) in Anhang 4-G enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Berücksichtigung der Auswaschphase nach Studie 301 • Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Beschränkung der Auswertungszeitpunkte der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12
CSD: Consensus Sleep Diary; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in den Studien 301 und 303 wird gemäß FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten aller patientenberichteten Fragebögen (SDQ-VAS) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-41 bis Tabelle 4-44; Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt). 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.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH)

VASDEPTH	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	307/310 (99,0)
Woche 2	308/310 (99,4)	307/309 (99,4)
Woche 3	306/310 (98,7)	302/306 (98,7)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	299/304 (98,4)
Woche 6	300/302 (99,3)	296/301 (98,3)

VASDEPTH	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Woche 7	301/301 (100,0)	296/299 (99,0)
Woche 8	298/300 (99,3)	296/299 (99,0)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)
Woche 10	293/293 (100,0)	292/294 (99,3)
Woche 11	288/293 (98,3)	290/294 (98,6)
Woche 12	278/293 (94,9)	277/293 (94,5)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	105/122 (86,1)	47/52 (90,4)
Woche 28	99/107 (92,5)	40/45 (88,9)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	40/43 (93,0)
Woche 40	94/98 (95,9)	37/40 (92,5)
Woche 44	90/97 (92,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	36/38 (94,7)
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.

b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.

c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL)

VASQUAL	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	307/310 (99,0)
Woche 2	308/310 (99,4)	307/309 (99,4)

VASQUAL	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Woche 3	306/310 (98,7)	302/306 (98,7)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	299/304 (98,4)
Woche 6	300/302 (99,3)	296/301 (98,3)
Woche 7	301/301 (100,0)	296/299 (99,0)
Woche 8	298/300 (99,3)	296/299 (99,0)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)
Woche 10	293/293 (100,0)	292/294 (99,3)
Woche 11	288/293 (98,3)	290/294 (98,6)
Woche 12	278/293 (94,9)	277/293 (94,5)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	105/122 (86,1)	47/52 (90,4)
Woche 28	99/107 (92,5)	40/45 (88,9)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	40/43 (93,0)
Woche 40	94/98 (95,9)	37/40 (92,5)
Woche 44	90/97 (92,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	36/38 (94,7)
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.

b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.

c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY)

VASDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	306/310 (98,7)
Woche 2	309/310 (99,7)	303/309 (98,1)
Woche 3	304/310 (98,1)	301/306 (98,4)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	300/304 (98,7)
Woche 6	300/302 (99,3)	297/301 (98,7)
Woche 7	299/301 (99,3)	297/299 (99,3)
Woche 8	299/300 (99,7)	297/299 (99,3)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)
Woche 10	292/293 (99,7)	291/294 (99,0)
Woche 11	290/293 (99,0)	291/294 (99,0)
Woche 12	282/293 (96,2)	276/293 (94,2)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	107/122 (87,7)	48/52 (92,3)
Woche 28	101/107 (94,4)	39/45 (86,7)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	39/43 (90,7)
Woche 40	93/98 (94,9)	36/40 (90,0)
Woche 44	89/97 (91,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	35/38 (92,1)
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.</p> <p>b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>		

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC)

VASFUNC	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	306/310 (98,7)
Woche 2	309/310 (99,7)	303/309 (98,1)
Woche 3	304/310 (98,1)	301/306 (98,4)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	300/304 (98,7)
Woche 6	300/302 (99,3)	297/301 (98,7)
Woche 7	299/301 (99,3)	297/299 (99,3)
Woche 8	299/300 (99,7)	297/299 (99,3)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)
Woche 10	292/293 (99,7)	291/294 (99,0)
Woche 11	290/293 (99,0)	291/294 (99,0)
Woche 12	282/293 (96,2)	276/293 (94,2)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	107/122 (87,7)	48/52 (92,3)
Woche 28	101/107 (94,4)	39/45 (86,7)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	39/43 (90,7)
Woche 40	93/98 (94,9)	36/40 (90,0)
Woche 44	89/97 (91,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	35/38 (92,1)
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.</p> <p>b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>		

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.

Die Ergebnisse für die Fragebögen zum Endpunkt Krankheitssymptomatik in der Nacht bzw. am Tag (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) sind in Tabelle 4-45 dargestellt. Es zeigen sich für die beiden Studienarme Daridorexant und Best-Supportive-Care ähnliche Behandlungsergebnisse.

In beiden Armen wird eine Erhöhung des SDQ-VAS-Wertes für die Schlaftiefe in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht. Insgesamt lassen sich statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care beschreiben.

Die LSMWD für die Veränderung der Schlaftiefe gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei 5,95 ([95%-KI: 3,49; 8,41]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,38 [0,22; 0,54]) als gering quantifiziert werden kann.

In beiden Armen wird eine Erhöhung des SDQ-VAS-Wertes für die Schlafqualität in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht. Insgesamt lassen sich statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care beschreiben.

Die LSMWD für die Veränderung der Schlafqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei 5,86 ([95%-KI: 3,41; 8,32]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,37 [0,22; 0,53]) als gering quantifiziert werden kann.

In beiden Armen wird eine Erhöhung des SDQ-VAS-Wertes für die Wachheit am Tag in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht. Insgesamt lassen sich statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care beschreiben.

Die LSMWD für die Veränderung der Wachheit am Tag gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care bei 4,55 ([95%-KI: 2,33; 6,76]; $p = 0,0001$). Die Verbesserung der Wachheit am Tag nimmt insgesamt über den Zeitverlauf zu und fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird. Das Ausmaß des Effektes ist nicht quantifizierbar (Hedges' g : 0,32 [0,16; 0,48]).

In beiden Armen wird eine Erhöhung des SDQ-VAS-Wertes für die Tagesaktivität in Richtung einer geringeren Beeinträchtigung erreicht. Insgesamt lassen sich statistisch signifikante Vorteile für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care beschreiben.

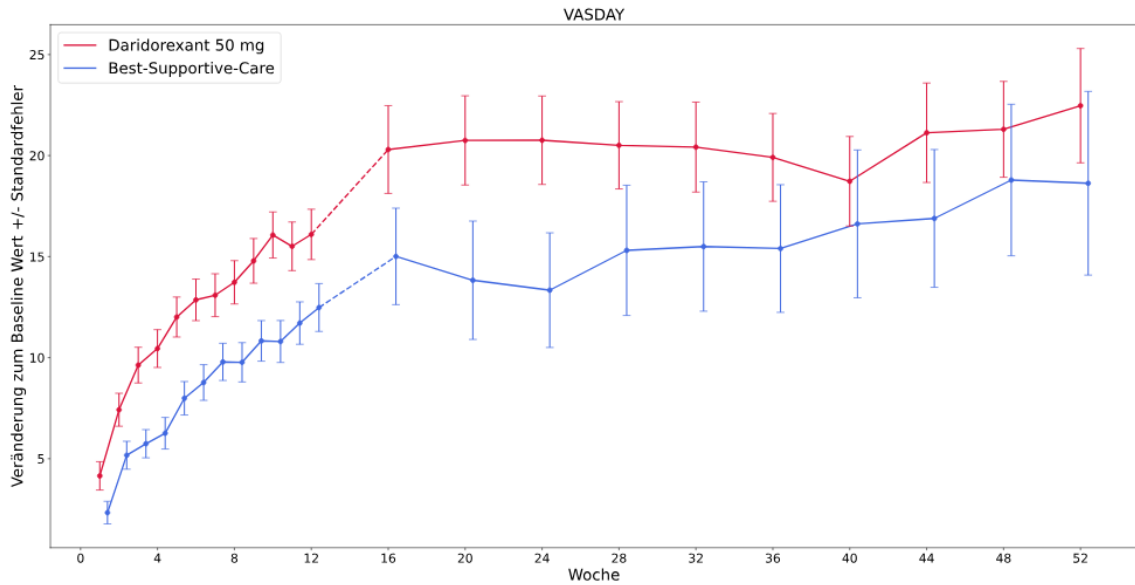
Die LSMWD für die Veränderung der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei 5,92 ([95%-KI: 3,61; 8,23]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,4 [0,24; 0,56]) als gering quantifiziert werden kann.

Zusammenfassend erfahren Erwachsene mit Chronischer Insomnie unter Daridorexant eine relevante Verbesserung der selbstberichteten Symptomatik: Einerseits nehmen die nächtliche Schlafqualität und Schlaftiefe zu, andererseits fühlen sich Betroffene tagsüber wacher und aktiver (im Sinne eines höheren Antriebs- bzw. energetischen Niveaus).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

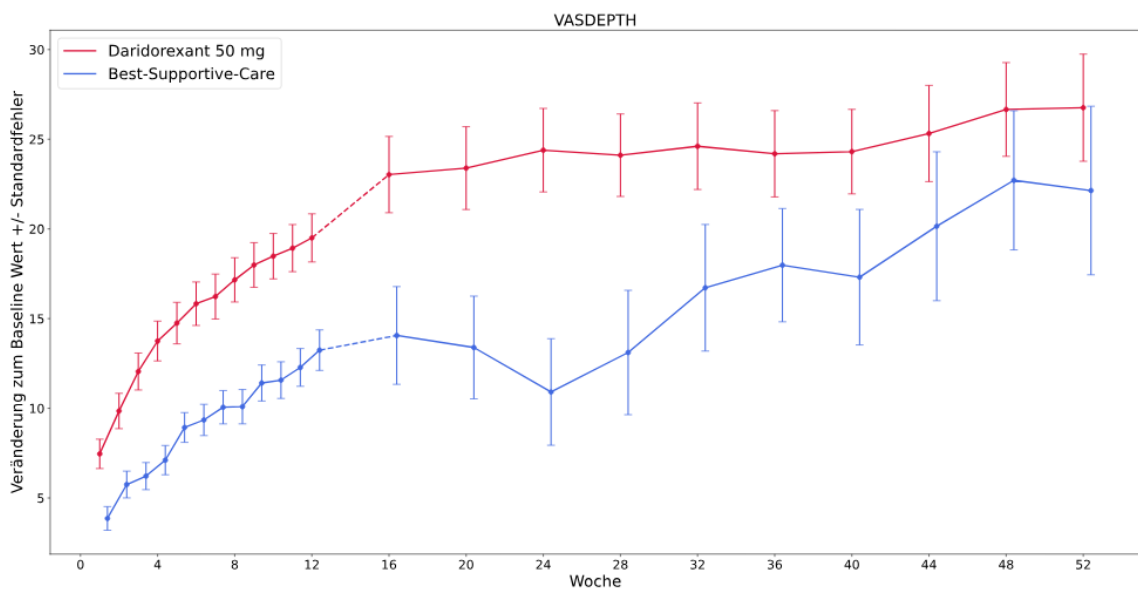
VAS (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301 => 303												
Schlafentiefe (VASDEPTH)	309	36,65 (17,47)	73	58,98 (24,99)	17,90 (15,59)	309	36,03 (18,08)	26	59,13 (24,98)	11,90 (15,98)	5,95 [3,49; 8,41] < 0,0001	0,38 [0,22; 0,54]
Schlafqualität (VASQUAL)	309	36,23 (17,03)	73	59,93 (24,22)	18,60 (15,54)	309	35,60 (17,78)	26	59,76 (24,96)	12,70 (15,94)	5,86 [3,41; 8,32] < 0,0001	0,37 [0,22; 0,53]
Wachheit am Tag (VASDAY)	309	40,41 (19,89)	73	61,81 (23,41)	15,50 (13,99)	308	39,11 (20,11)	26	57,83 (25,73)	10,90 (14,41)	4,55 [2,33; 6,76] 0,0001	0,32 [0,16; 0,48]
Tagesaktivität (VASFUNC)	309	40,23 (19,38)	73	62,32 (22,7)	16,70 (14,59)	308	39,60 (19,65)	26	58,65 (25,44)	10,80 (14,99)	5,92 [3,61; 8,23] < 0,0001	0,4 [0,24; 0,56]
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlafstagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>												



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

Abbildung 9: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Wachheit am Tag (VASDAY)

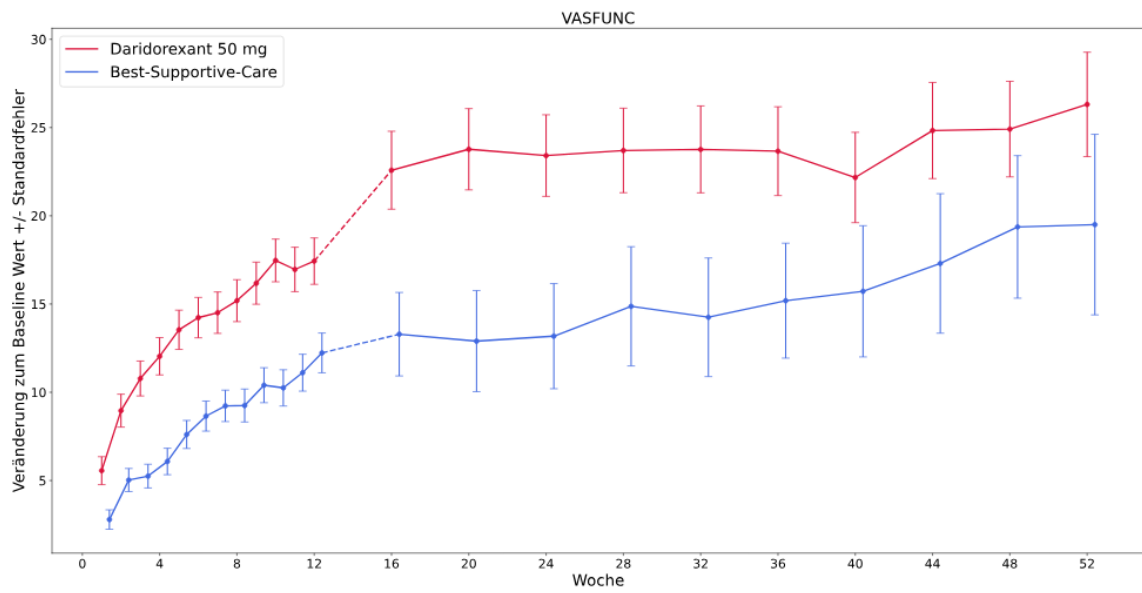
Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

Abbildung 10: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Schlaftiefe (VASDEPTH)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

Abbildung 11: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Tagesaktivität (VASFUNC)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

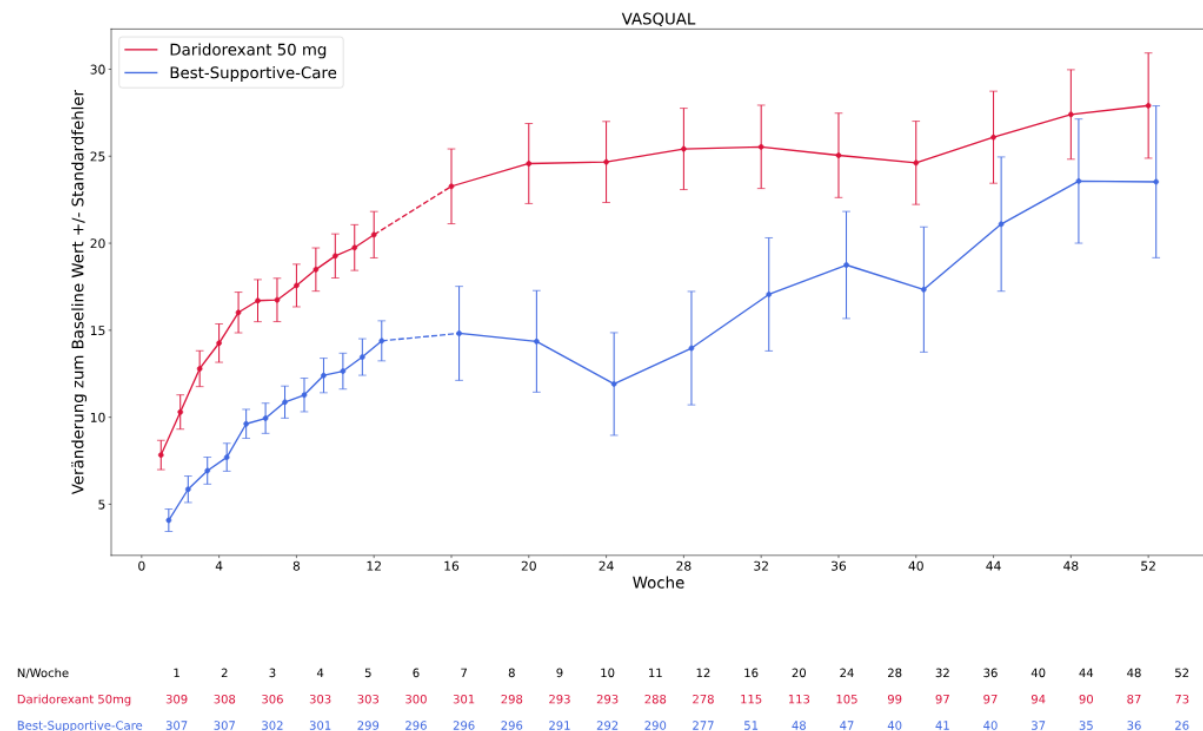


Abbildung 12: Verlaufskurve zum Endpunkt SDQ-VAS Schlafqualität (VASQUAL)
 Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

4.3.1.3.3.5 Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome],)

Studie	Operationalisierung
Info	<p>Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S) Die Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S) ist eine Einzelerhebung, mit der der Schweregrad der Tagessymptome und der Auswirkungen der Insomnie in den letzten sieben Tagen auf einer 6-Punkte-Skala von "keine" bis "sehr schwer" bewertet wird.</p> <p>Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Die Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ist eine weitere Einzelmessung, die den Schweregrad der nächtlichen Symptome der Insomnie in den letzten sieben Nächten auf einer 4-Punkte-Skala von "keine" bis "schwer" bewertet.</p>

Studie	Operationalisierung
Studie 301 Studie 303	<p>Patient Global Impression of Change (PGI-C)</p> <p>Die <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGI-C) bewertet Veränderungen des Schweregrads sowohl der nächtlichen Symptome der Insomnie in den letzten sieben Nächten als auch der Tagesschläfrigkeit und der Auswirkungen der Insomnie 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.</p> <p>In Studie 301 wurden die PGA-S und PGI-S, von den Studienteilnehmenden bei Visite 1, 2, 3, 6, 8, 10 und wöchentlich nach Visite 4 bis zum Ende der Behandlung auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt. Die PGI-C wurde von den Studienteilnehmenden bei Visite 3, 6, 8, 10 und wöchentlich nach Visite 4 bis zum Ende der Behandlung auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier sind, wie im Studienprotokoll der Studie 301 präspezifiziert, für die PGA-S, PGI-S und PGI-C jeweils die Veränderungen vom Ausgangswert (Visite 3) zu Monat 1 (Visite 6 oder, falls nicht verfügbar, Woche 4 des wöchentlich auf dem Tablet ausgefüllten Fragebogens) und Monat 3 (Visite 8 oder, falls nicht verfügbar, Woche 12 des wöchentlich auf dem Tablet ausgefüllten Fragebogens) dargestellt.</p> <p>In Studie 303 wurden der PGA-S und PGI-C von den Studienteilnehmenden einmal in der letzten Woche jedes aufeinanderfolgenden 4-Wochen-Zeitraums und bei Visite 6 auf ihrem Tablet-Computer ausgefüllt.</p> <p>Die Veränderung von PGA-S, PGI-S und PGI-C vom Ausgangswert bis nach 52 Wochen wird zusammen mit den absoluten Werten zusammengefasst.</p> <p>Ergänzende Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Auswaschphase nach Studie 301 sind für PGA-S (Tagessymptome) und PGI-C (Tagessymptome) in Anhang 4-G enthalten.</p>
PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-To-Treat; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) in den Studien 301 und 303 wird gemäß FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen für die Symptome in der Nacht (PGI-S und PGI-C) basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, sind mit ungefähr 75% nach 12 Wochen als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49; Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt). Auch die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen für die Symptome am Tag (PGA-S und PGI-C), sind mit knapp unter 80% nach 12 Wochen und 72% bis 84% bis einschließlich Woche 48 als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51).

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome])

Schwere der Nachtsymptome (PGISNGHT)	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301		
Monat 1	232/307 (75,6)	232/306 (75,8)
Monat 3	221/293 (75,4)	218/293 (74,4)
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.</p> <p>b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittelagentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; PGI-S: Patient Global Impression of Severity</p>		

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome])

Veränderung der Nachtsymptome (PGICNGHT)	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301		
Monat 1	230/307 (74,9)	231/306 (75,5)
Monat 3	219/293 (74,7)	218/293 (74,4)
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.</p> <p>b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittelagentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; PGI-C: Patient Global Impression of Change</p>		

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome])

Schwere der Tagessymptome (PGASDAY)	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Monat 1	249/307 (81,1)	247/306 (80,7)
Monat 3	234/293 (79,9)	231/293 (78,8)
Woche 16	98/132 (74,2)	47/56 (83,9)
Woche 20	94/124 (75,8)	43/52 (82,7)
Woche 24	88/122 (72,1)	44/52 (84,6)
Woche 28	84/107 (78,5)	34/45 (75,6)
Woche 32	81/103 (78,6)	35/43 (81,4)
Woche 36	83/102 (81,4)	33/43 (76,7)
Woche 40	81/98 (82,7)	31/40 (77,5)
Woche 44	76/97 (78,4)	29/39 (74,4)
Woche 48	74/96 (77,1)	31/38 (81,6)
Woche 52	65/95 (68,4)	22/38 (57,9)
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.</p> <p>b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittelagentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity</p>		

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])

Veränderung der Tagessymptome (PGICDAY)	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Monat 1	248/307 (80,8)	245/306 (80,1)

Veränderung der Tagessymptome (PGICDAY)	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie^a		
Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Monat 3	233/293 (79,5)	230/293 (78,5)
Woche 16	98/132 (74,2)	47/56 (83,9)
Woche 20	94/124 (75,8)	43/52 (82,7)
Woche 24	88/122 (72,1)	44/52 (84,6)
Woche 28	84/107 (78,5)	34/45 (75,6)
Woche 32	81/103 (78,6)	35/43 (81,4)
Woche 36	83/102 (81,4)	33/43 (76,7)
Woche 40	81/98 (82,7)	31/40 (77,5)
Woche 44	76/97 (78,4)	29/39 (74,4)
Woche 48	74/96 (77,1)	31/38 (81,6)
Woche 52	65/95 (68,4)	22/38 (57,9)
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.</p> <p>b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; PGI-C: Patient Global Impression of Change</p>		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Als Ergebnis für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]), dargestellt in Tabelle 4-52, zeigt sich über alle Symptomskalen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care.

Die LSMWD für die Veränderung des PGI-S (Schwere der Nachtsymptome) gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -0,31

([95%-KI: -0,44; -0,18]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,44 [-0,62; -0,26]) als gering quantifiziert werden kann.

Die LSMWD für die Veränderung des PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome) gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -0,46 ([95%-KI: -0,65; -0,26]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,43 [-0,61; -0,24]) als gering quantifiziert werden kann.

Die LSMWD für die Veränderung des PGA-S (Schwere der Tagessymptome) gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -0,61 ([95%-KI: -0,82; -0,39]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,49 [-0,66; -0,31]) als beträchtlich quantifiziert werden kann.

Die LSMWD für die Veränderung des PGI-C (Veränderung der Tagessymptome) gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei -0,56 ([95%-KI: -0,78; -0,33]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,43 [-0,61; -0,25]) als gering quantifiziert werden kann.

Zusammenfassend erfahren Erwachsene mit Chronischer Insomnie unter Daridorexant eine relevante Verbesserung des Schweregrads sowie der Veränderung ihrer Symptome sowohl in der Nacht als auch am Tag im Vergleich zu Best-Supportive-Care.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomskalen (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Studie 301^d												
Schwere der Nachtsymptome (PGISNGHT)	238	3,30 (0,65)	221	2,43 (0,87)	-0,71 (0,71)	241	3,25 (0,71)	218	2,76 (0,87)	-0,40 (0,71)	-0,31 [-0,44; -0,18] < 0,0001	-0,44 [-0,62; -0,26]
Veränderung der Nachtsymptome (PGICNGHT)	236	4,04 (0,81)	219	2,97 (1,41)	-0,98 (1,08)	240	4,07 (0,71)	218	3,39 (1,26)	-0,52 (1,08)	-0,46 [-0,65; -0,26] < 0,0001	-0,43 [-0,61; -0,24]
Studie 301 => 303												
Schwere der Tagessymptome (PGASDAY)	262	4,35 (0,90)	65	2,8 (1,36)	-1,40 (1,13)	264	4,32 (1,01)	22	3,23 (1,48)	-0,79 (1,39)	-0,61 [-0,82; -0,39] < 0,0001	-0,49 [-0,66; -0,31]
Veränderung der Tagessymptome (PGICDAY)	261	4,02 (0,80)	65	2,68 (1,44)	-1,12 (1,15)	262	3,99 (0,71)	22	3,05 (1,76)	-0,56 (1,47)	-0,56 [-0,78; -0,33] < 0,0001	-0,43 [-0,61; -0,25]

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. Für die Endpunkte PGI-S (Nachtsymptome), und PGI-C (Nachtsymptome) liegen ausschließlich Daten aus Studie 301 vor.

b: Best-Supportive-Care: 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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

d: Für die Schwere und Veränderung der Nachtsymptome liegen nur Ergebnisse über 12 Wochen aus der Studie 301 vor.

Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptomskalen (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung												

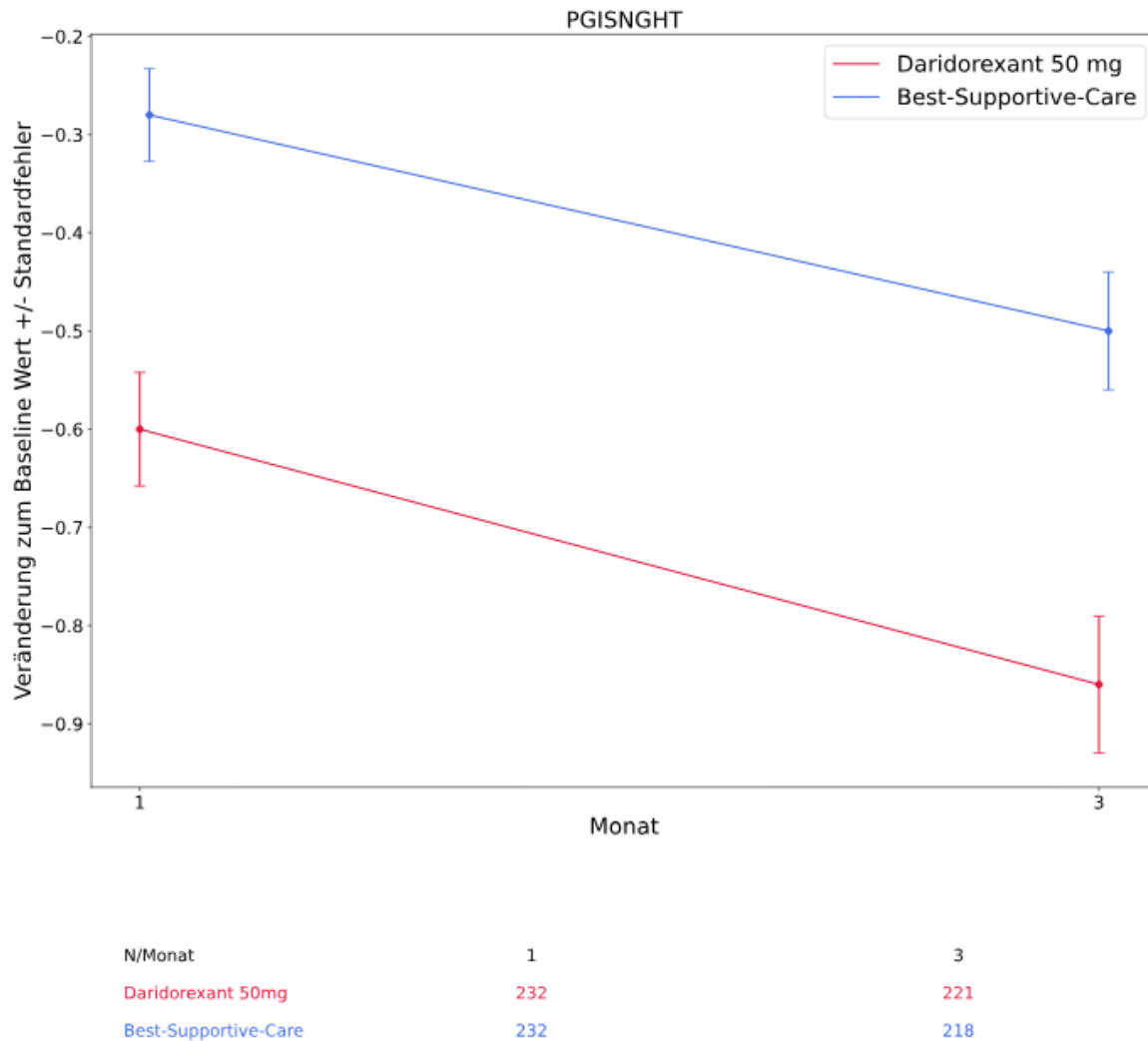
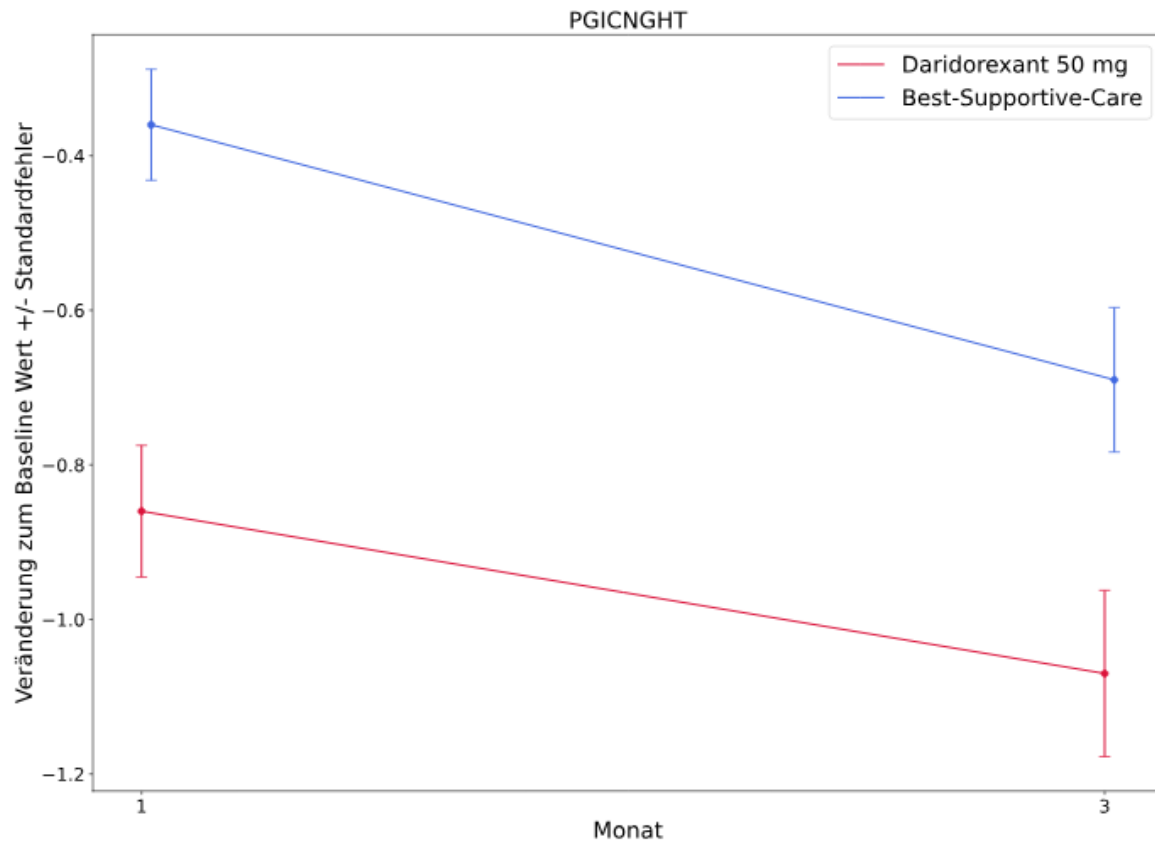


Abbildung 13: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGI-S [Schwere der Nachtsymptome] gemessen (PGISNGHT)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.



N/Monat	1	3
Daridorexant 50mg	230	219
Best-Supportive-Care	231	218

Abbildung 14: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome] gemessen (PGICNGHT)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

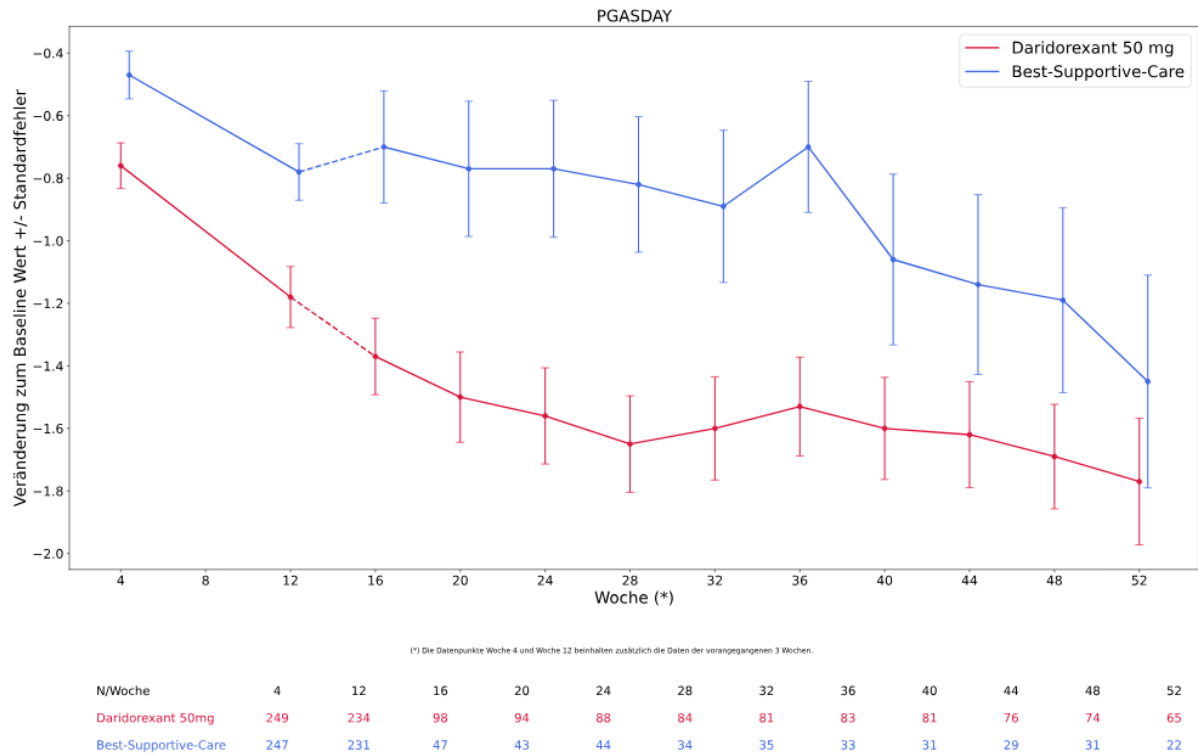


Abbildung 15: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGA-S [Schwere der Tagessymptome] gemessen (PGASDAY)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

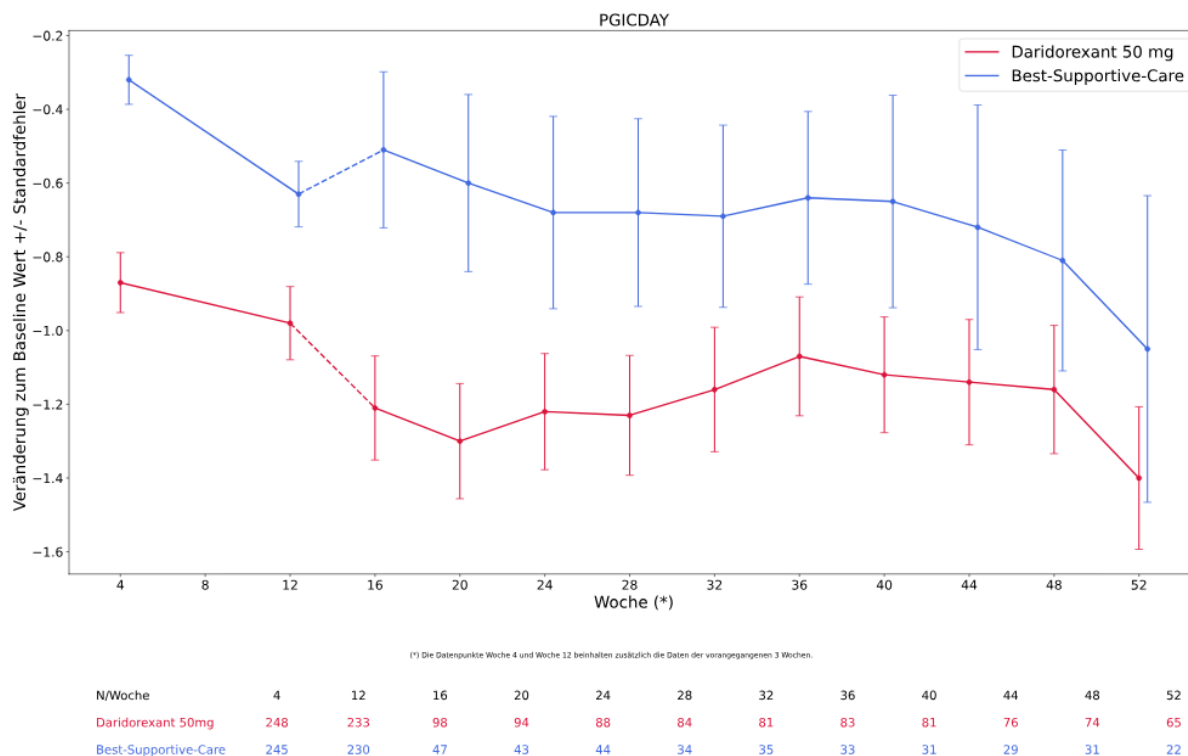


Abbildung 16: Verlaufskurve zum Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag, wie mittels PGI-C [Veränderung der Tagessymptome] gemessen (PGICDAY)
 Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

4.3.1.3.4 Nebenwirkungen – RCT

4.3.1.3.4.1 Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-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 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Residualeffekt am nächsten Morgen

Studie	Operationalisierung
Info	<p>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) (39-41). Die Validität des Inhalts des SDQ wurde spezifisch geprüft (42). Die Validierung bestätigte, dass der SDQ leicht zu verstehen und für die Erfahrungen der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie relevant ist.</p> <p>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 Schlafs; zur Dauer der Wachphasen; zur Aufwachzeit; zur Gesamtschlafdauer; zum Zeitpunkt des Aufstehens), einen Fragebogen am Abend (mit zwei Einzelfragen zur Häufigkeit bzw. Dauer der Schlafpausen tagsüber), sowie drei visuelle Analogskalen (VAS) am Morgen (Morgen-VAS zur Schlafqualität, zur Tiefe des Schlafs sowie zum</p>

Studie	Operationalisierung
Studie 301 Studie 303	<p>Schläfrigkeitsgefühl) und zwei VAS am Abend (Abend-VAS zum Schläfrigkeitsgefühl untertags und zur Funktionsfähigkeit im Alltag).</p> <p>Die absoluten Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 bei der Leistungsfähigkeit am nächsten Tag, die zu Hause anhand der Werte (mm) für die VAS Morgendliche Schläfrigkeit beurteilt wurde, werden zusammengefasst. Höhere Werte bedeuten eine geringere Schläfrigkeit.</p> <p>Zusätzlich sind folgende Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.4) in Anhang 4-G enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Berücksichtigung der Auswaschphase nach Studie 301 • Veränderung vom Ausgangswert bis zu Woche 52, unter Beschränkung der Auswertungszeitpunkte der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12
CSD: Consensus Sleep Diary; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)	

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 4-54: 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen in den Studien 301 und 303 wird gemäß FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (SDQ-VAS) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, als positiv zu bewerten (siehe Tabelle 4-55; Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter

Studienteilnehmender sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt). 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.

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (Morgendliche Schläfrigkeit – selbstbewertet anhand der SDQ-VAS)

VASSLEEP	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie ^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Studie 301 => 303		
Woche 1	309/310 (99,7)	307/310 (99,0)
Woche 2	308/310 (99,4)	307/309 (99,4)
Woche 3	306/310 (98,7)	302/306 (98,7)
Woche 4	303/307 (98,7)	301/306 (98,4)
Woche 5	303/305 (99,3)	299/304 (98,4)
Woche 6	300/302 (99,3)	296/301 (98,3)
Woche 7	301/301 (100,0)	296/299 (99,0)
Woche 8	298/300 (99,3)	296/299 (99,0)
Woche 9	293/295 (99,3)	291/294 (99,0)
Woche 10	293/293 (100,0)	292/294 (99,3)
Woche 11	288/293 (98,3)	290/294 (98,6)
Woche 12	278/293 (94,9)	277/293 (94,5)
Woche 16	115/132 (87,1)	51/56 (91,1)
Woche 20	113/124 (91,1)	48/52 (92,3)
Woche 24	105/122 (86,1)	47/52 (90,4)
Woche 28	99/107 (92,5)	40/45 (88,9)
Woche 32	97/103 (94,2)	41/43 (95,3)
Woche 36	97/102 (95,1)	40/43 (93,0)
Woche 40	94/98 (95,9)	37/40 (92,5)
Woche 44	90/97 (92,8)	35/39 (89,7)
Woche 48	87/96 (90,6)	36/38 (94,7)

VASSLEEP	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^c
Studie^a Zeitpunkt	n/N (%) ^b	n/N (%) ^b
Woche 52	73/95 (76,8)	26/38 (68,4)

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16. In der vorliegenden Tabelle werden nur Studien dargestellt, für welche Werte unter dem Endpunkt existieren.

b: Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie verblieben waren.

c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)

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.

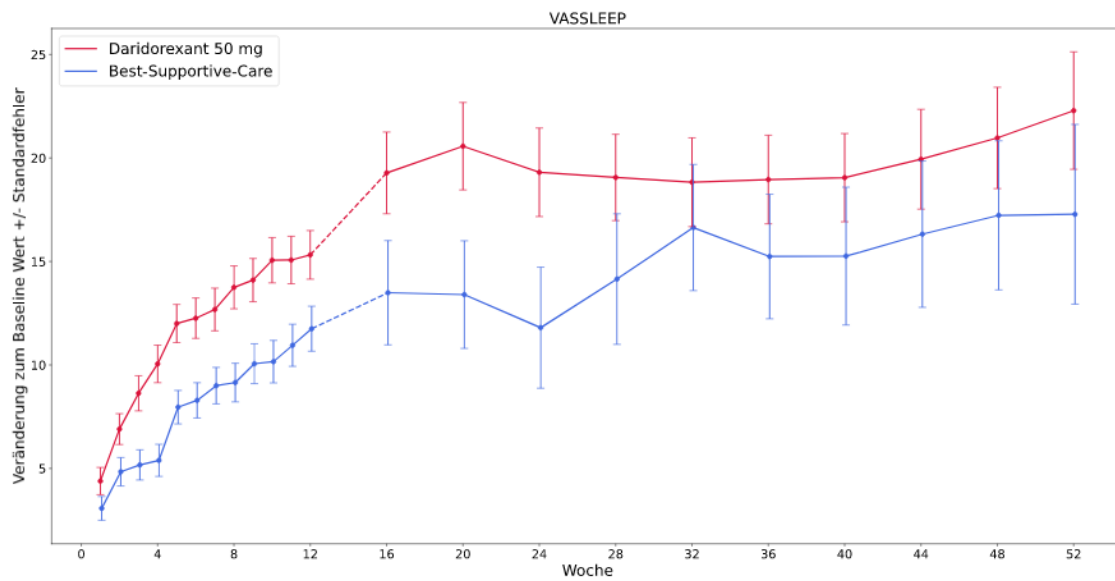
Basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit (Tabelle 4-56) ist aufgrund der in beiden Studienarmen gezeigten Verbesserung kein Residualeffekt der Behandlung am nächsten Morgen zu beobachten. Die LSMWD für die Veränderung der morgendlichen Schläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care (15,00 vs. 10,50) liegt bei 4,53 ([95%-KI: 2,37; 6,69]; $p < 0,0001$). Der Rückgang der morgendlichen Schläfrigkeit und somit des Residualeffekts am nächsten Morgen fällt somit im Daridorexant-Arm stärker aus als unter Best-Supportive-Care.

Die Ergebnisse zum Residualeffekt am nächsten Morgen werden auch durch die ausbleibende Verschlechterung im Coding Sub-Test bestätigt (siehe Anhang 4-G).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (Morgendliche Schläfrigkeit - selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Studie ^a											
Studie 301 => 303											
VASSLEEP	309	38,05 (18,77)	73	60,15 (24,27)	15,00 (13,66)	309	37,08 (18,99)	26	57,41 (26,05)	10,50 (14,06)	4,53 [2,37; 6,69] < 0,0001
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>											



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	115	113	105	99	97	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	51	48	47	40	41	40	40	37	35	36	26

Abbildung 17: Verlaufskurve zum Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen (Morgendliche Schläfrigkeit - selbstbewertet anhand der SDQ-VAS)

Der gemeinsame Baseline-Wert 0 ist für die bessere Übersicht nicht dargestellt.

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

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Studie	Operationalisierung
Studie 301	<p>Der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit begann ab dem ersten Tag nach dem Ende der Placebo-Auslaufphase (nur für Teilnehmende in der Behandlungsabbruchgruppe: ab dem ersten Tag nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums bis zum letzten der sieben 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).</p> <p>Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrads • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem milden UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem moderaten UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem schweren UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem SUE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben.
Studie 303	<p>Der Nachbeobachtungszeitraum für die Sicherheit begann ab dem 1. Tag nach dem Ende der Placebo-Auslaufphase (nur für Teilnehmende in der Behandlungsabbruchgruppe: ab dem ersten Tag nach Ende des doppelblinden Studienzeitraums bis zum letzten der sieben 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 ersten Tag nach dem Ende der doppelblinden Studienphase bis zum Ende der Studie (Teilnehmende, die nicht in der Behandlungsabbruchgruppe enthalten sind).</p> <p>Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrads • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem milden UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem moderaten UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem schweren UE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit mindestens einem SUE • Anteil an Erwachsenen mit Chronischer Insomnie mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben. <p>Ergänzend werden Raten zu den UE über die Gesamtdauer der Studien 301 und 303 von 52 Wochen im Anhang 4-G dargestellt.</p>
sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-58: 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten in den Studien 301 und 303 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 Gesamtraten 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.

Als Ergebnis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, dargestellt in der Tabelle 4-59, zeigt sich für den Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE sowie für den Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE in Studie 301 jeweils ein numerischer Vorteil für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care (sUE: 5 Studienteilnehmende [1,6%] vs. 7 Studienteilnehmende [2,3%]; SUE: 3 Studienteilnehmende [1,0%] vs. 7 Studienteilnehmende [2,3%]), bei fehlender statistischer Signifikanz. In Studie 303 zeigt sich dieser numerische Vorteil ebenfalls für den Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE (2 Studienteilnehmende [1,5%] vs. 3 Studienteilnehmende [5,3%]). Bei den UE nach Schweregrad zeigen sich in den Studien 301 und 303 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei den UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, liegt in Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil

für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care vor (3 Studienteilnehmende [1,0%] vs. 10 Studienteilnehmende [3,2%]). Damit bestätigt sich über die gesamte Studiendauer von bis zu einem Jahr hinweg das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrads					
Studie 301	310	121 (39,0)	310	115 (37,1)	1,09 [0,78; 1,5]; 0,6197 1,05 [0,86; 1,29]; 0,6198 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6205
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 301	310	97 (31,3)	310	82 (26,5)	1,27 [0,89; 1,79]; 0,1841 1,18 [0,92; 1,52]; 0,1849 0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1697
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 301	310	58 (18,7)	310	49 (15,8)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,3393 1,18 [0,84; 1,67]; 0,3397 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3275
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 301	310	5 (1,6)	310	7 (2,3)	0,71 [0,22; 2,26]; 0,5617 0,71 [0,23; 2,23]; 0,5618 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3723
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

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie ^b					OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	7 (2,3)	- 0,44 [0,13; 1,55]; 0,2026
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 301	310	3 (1,0)	310	10 (3,2)	- 0,33 [0,11; 1,00]; 0,0499
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
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter dem jeweiligen UE gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie (11) und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

4.3.1.3.4.3 Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
Studie 301 Studie 303	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 erreichen.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt • Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrads), die bei mindestens 10% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zehn Erwachsenen mit Chronischer Insomnie UND bei mindestens 1% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse (sUE) • Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 1% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Erwachsenen mit Chronischer Insomnie in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten • A priori definierte Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI): Ein unabhängiger Sicherheitsausschuss (Independent Safety Board, ISB) überprüfte verblindet, ob es sich bei den gemeldeten UE um AESI handelte, die kausal mit der Studienbehandlung zusammenhängen und/oder ob alternative Faktoren zur Entstehung des UE beigetragen haben. Der ISB bestimmte auch die Kategorie der AESI (Narkolepsie-ähnliche Symptome im Zusammenhang mit exzessiver Tagesschläfrigkeit [EDS], Narkolepsie-ähnliche Symptome im Zusammenhang mit Kataplexie, Narkolepsie-ähnliche Symptome im Zusammenhang mit komplexem Schlafverhalten einschließlich Halluzinationen/Schlafparalyse, und Selbstmord/Selbstverletzung). <p>Die Gesamtraten der UE gegliedert nach SOC und PT sind ergänzend in Anhang 4-G enthalten. Des Weiteren sind ergänzend Auswertungen zu den UE nach SOC und PT über die Gesamtdauer der Studien 301 und 303 von 52 Wochen, sowie zu den Endpunkten Entzugerscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung (BWSQ) und Rebound-Insomnie in Anhang 4-G enthalten.</p>
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse; PT: Bevorzugter Begriff; REM: Rapid Eye Movement; SOC: Systemorganklasse; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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 4-61: 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
Studie 301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT in den Studien 301 und 303 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)

Aufgeschlüsselt nach SOC/PT zeigt sich in der Studie 301 bei den Unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind, ein signifikanter Effekt zuungunsten von Daridorexant in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (6,8% vs. 2,6%; RR 2,63 [95%-KI: 1,18; 5,84]; p = 0,0179). Hierbei handelt es sich um nicht schwerwiegende sowie nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die sich im Alltag als klinisch gut beherrschbar zeigen und nicht als charakteristisch für eine Chronische Insomnie zu werten sind.

Für die anderen berichteten Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie 301 und der Studie 303 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, bei insgesamt niedrigen Ereigniszahlen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrads), die bei mindestens 10% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie^b					OR [95%-KI]; p-Wert
SOC					RR [95%-KI]; p-Wert^d
PT					RD [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 301	310	36 (11,6)	310	28 (9,0)	1,32 [0,79; 2,23]; 0,2921 1,29 [0,81; 2,05]; 0,2927 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2211
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	44 (14,2)	310	47 (15,2)	0,93 [0,59; 1,44]; 0,7335 0,94 [0,64; 1,37]; 0,7336 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,738
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
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC oder PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studie 301	310	15 (4,8)	310	8 (2,6)	1,92 [0,8; 4,6]; 0,1432 1,88 [0,81; 4,36]; 0,1441 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,1881
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Studie 301	310	21 (6,8)	310	14 (4,5)	1,54 [0,77; 3,08]; 0,2262 1,5 [0,78; 2,9]; 0,2269 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2837
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 301	310	36 (11,6)	310	28 (9,0)	1,32 [0,79; 2,23]; 0,2921 1,29 [0,81; 2,05]; 0,2927 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2211
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 Kopfschmerzen					
Studie 301	310	20 (6,5)	310	12 (3,9)	1,71 [0,82; 3,57]; 0,1506 1,67 [0,83; 3,35]; 0,1515 0,03 [-0,0; 0,06]; 0,0905
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	44 (14,2)	310	47 (15,2)	0,93 [0,59; 1,44]; 0,7335 0,94 [0,64; 1,37]; 0,7336 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,738
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 301	310	24 (7,7)	310	24 (7,7)	1,0 [0,55; 1,8]; 1,0 1,0 [0,58; 1,72]; 1,0 0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
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

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie^b					OR [95%-KI]; p-Wert
SOC					RR [95%-KI]; p-Wert^d
PT					RD [95%-KI]; p-Wert
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 301	310	6 (1,9)	310	10 (3,2)	0,59 [0,21; 1,65]; 0,3161 0,6 [0,22; 1,63]; 0,3166 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4403
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Studie 301	310	21 (6,8)	310	8 (2,6)	2,74 [1,2; 6,29]; 0,0172 2,63 [1,18; 5,84]; 0,0179 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0177
SOC Untersuchungen					
Studie 301	310	14 (4,5)	310	11 (3,5)	1,29 [0,57; 2,88]; 0,5412 1,27 [0,59; 2,76]; 0,5413 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5376
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	18 (5,8)	310	23 (7,4)	0,77 [0,41; 1,46]; 0,4202 0,78 [0,43; 1,42]; 0,4205 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,3208
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC bzw. PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Bei der Inzidenz der Schweren unerwünschten Ereignisse (dargestellt nach SOC und PT in Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-65) sind in der Studie 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Daridorexant und Best-Supportive-Care zu beobachten, bei einer insgesamt niedrigen Anzahl an Ereignissen. Im Langzeitprofil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care zeigt sich für die SOC Psychiatrische Erkrankungen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (0 Ereignisse [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 Insomnie oftmals psychiatrische Komorbiditäten bestehen. Es traten in keinem der Studienarme Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT auf, die bei mindestens 5% der Studienteilnehmenden beobachtet wurden. Insgesamt bestätigt sich das günstige Verträglichkeitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie^b					OR [95%-KI]; p-Wert
SOC					RR [95%-KI]; p-Wert^d
PT					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 Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Nierenkolik					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	3 (1,0)	- 0,37 [0,05; 2,61]; 0,3161 -
PT Kopfschmerzen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Migräne					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Adenokarzinom des Kolons					
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 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Divertikulitis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Herpes zoster					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
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 Untersuchungen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Vermindertes Hämoglobin					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie^b					OR [95%-KI]; p-Wert
SOC					RR [95%-KI]; p-Wert^d
PT					RD [95%-KI]; p-Wert
PT Bänderzerrung					
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 -
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 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC bzw. PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Carec		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d 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 -

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie^b					OR [95%-KI]; p-Wert
SOC					RR [95%-KI]; p-Wert^d
PT					RD [95%-KI]; p-Wert
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC bzw. PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Bei der Inzidenz der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (dargestellt nach SOC und PT in Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-67) sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen Daridorexant und Best-Supportive-Care zu beobachten, bei einer insgesamt niedrigen Anzahl an Ereignissen. Es traten in keinem Studienarme Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT auf, die bei mindestens 5% der Studienteilnehmenden beobachtet wurden. Insgesamt bestätigt sich das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie^b					OR [95%-KI]; p-Wert
SOC					RR [95%-KI]; p-Wert^d
PT					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 -

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
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 der Nieren und Harnwege					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Nierenkolik					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Adenokarzinom des Kolons					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
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 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Divertikulitis					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Herpes zoster					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Lungenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
PT Depression					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Panikattacke					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Verwirrheitszustand					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Knochenkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Untersuchungen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Vermindertes Hämoglobin					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
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 Knöchelfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Postoperative Blutung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC bzw. PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d 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 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC bzw. PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

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 4-68) sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen Daridorexant und Best-Supportive-Care zu beobachten. Die Anzahl an Ereignissen war insgesamt niedrig. Insgesamt bestätigt sich das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbrüche ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d 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 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hyperthyreose					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Subakute Schilddrüsenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
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 Nervensystems					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)	- 0,13 [0,01; 1,3]; 0,0828 -

Therapieabbrüche ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Migräne mit Aura					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 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 -
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 -
PT Tinnitus					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
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 Herzerkrankungen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -

Therapieabbrüche ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
PT Supraventrikuläre Extrasystolen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 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 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
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 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
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

Therapieabbrüche ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
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 -
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 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
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 -

Therapieabbrüche ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
SOC					
PT					
PT Komplikation bei der Sedierung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter den jeweiligen SOC bzw. PT gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>b: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien 301 und 303 sowie nach Abschluss der jeweiligen Studie 301 bzw. 303 erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase sowie ein Safety Follow-up, die für die Safety Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

A priori definierte Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (AESI)

Insgesamt gab es in der Studie 301 drei Teilnehmende mit vom ISB als solche deklarierte AESI. In der Studie 303 trat in jedem Arm nur ein Ereignis auf, das vom ISB als AESI eingeschätzt wurde. In Tabelle 4-69 sind alle vom ISB als AESI bewerteten Ereignisse aufgeführt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für a priori definierte Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Teilnehmende Person	AESI				
	Studienarm	PT	SOC	Schweregrad	Schwerwiegend
Studie 301					
1	Daridorexant	Somnolenz	Erkrankungen des Nervensystems	mild	nein
2	Best-Supportive-Care	Somnolenz	Erkrankungen des Nervensystems	mild	nein
3	Daridorexant	Schlaflähmung	Erkrankungen des Nervensystems	mild	nein

	AESI				
Teilnehmende Person	Studienarm	PT	SOC	Schweregrad	Schwerwiegend
Studie 303					
4	Daridorexant	Abnorme Träume	Psychiatrische Erkrankungen	mild	nein
5	Best-Supportive-Care	Suizidgedanken	Psychiatrische Erkrankungen	schwer	ja
AESI: Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse					

Weitere Sicherheitsendpunkte

Für den ebenfalls in der Studie erfassten Endpunkt Auftreten von Suizidgedanken und/oder suizidalem Verhalten (C-SSRS) gab keiner der Teilnehmenden während der Behandlungs- oder Auswaschphasen der Studien 301 und 303 entsprechende Ereignisse an (67, 71), weshalb auf eine Darstellung innerhalb von Modul 4 oder Anhang 4-G verzichtet wird.

Ergebnisse für die Endpunkt Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung sowie Rebound-Insomnie sind ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. In keinem der Studienarme wurden Hinweise auf Entzugserscheinungen oder das Auftreten einer Rebound-Insomnie beobachtet.

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 4.3.1.3.1.¹⁷

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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 4-70 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (weiblich; männlich)	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Herkunfts- region (Europa; nicht- Europa)	ISI (< 22; ≥ 22) ^a	Hautfarbe (hell; nicht- hell)	BMI (< 25; ≥ 25)
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Studie 301 => 303	○	○	○	○	○	○
Studie 301 => 303	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	Geschlecht (weiblich; männlich)	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Herkunfts- region (Europa; nicht- Europa)	ISI (< 22; ≥ 22) ^a	Hautfarbe (hell; nicht- hell)	BMI (< 25; ≥ 25)
Studie 301 => 303	○	○	○	○	○	○
Studie 301 => 303	○	○	○	○	○	○
Studie 301 => 303	○	○	○	○	○	○
Studie 301 => 303	○	○	○	○	○	○
Studie 301	○	○	○	○	○	○
Studie 303	○	○	○	○	○	○
BMI: Body-Mass-Index; ISI: Insomnia Severity Index						

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studien 301 und 303 werden die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen analysiert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-71 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 ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier beigelegt (Anhang 4-G).

Die folgenden Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse der Interaktionstests für die patientenberichteten Endpunkte. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) werden jeweils entsprechend **hervorgehoben**.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Morbidität – Klinische Endpunkte sowie Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Endpunkt	Interaktions-p-Wert					
	Geschlecht (w; m)	Alter (<65; ≥65 Jahre)	Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa)	ISI (< 22; ≥ 22) ^a	Hautfarbe (hell; nicht-hell)	BMI (< 25; ≥ 25)
Studie 301 => 303						
WASO ^b	0,6973	0,9993	0,3099	0,1593	0,8848	0,7455
PSLAT ^b	0,7783	0,2995	0,2295	0,4626	0,8665	0,071
sTST	0,9478	0,1568	0,9856	0,0366	0,6098	0,6328
IDQTOT	0,9812	0,3585	0,236	0,0064	0,393	0,3622
IDQALERT	0,7912	0,2491	0,234	0,0047	0,3597	0,2951
IDQMOOD	0,7724	0,4378	0,2913	0,0252	0,8033	0,3526
IDQSLEEP	0,904	0,5454	0,2772	0,0052	0,1919	0,5669
ISITOT	0,9105	0,0564	0,8035	0,9307	0,2265	0,7253
VASDEPTH	0,833	0,1192	0,1387	0,0016	0,0763	0,4829
VASQUAL	0,8944	0,1944	0,1922	0,0022	0,0494	0,6089
VASDAY	0,8476	0,0995	0,6681	<0,0001	0,3786	0,7073
VASFUNC	0,9334	0,2197	0,0589	0,002	0,0727	0,3681
PGISNGHT ^b	0,5053	0,0944	0,6106	0,5117	0,7938	0,3251
PGICNGHT ^b	0,8696	0,001	0,3677	0,9032	0,5075	0,7191
PGASDAY	0,0733	0,063	0,9277	0,3259	0,5254	0,1321
PGICDAY	0,5236	0,0261	0,3078	0,3957	0,203	0,4958
a: Krankheitsschwere anhand des ISI zu Baseline b: Der Endpunkt wird nur in der Studie 301 berichtet. BMI: Body-Mass-Index; ISI: Insomnia Severity Index; m: männlich; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; w: weiblich; WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72 Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE, SUE, und UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten

Endpunkt	Interaktions-p-Wert					
	Geschlecht (w; m)	Alter (<65; ≥65 Jahre)	Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa)	ISI (< 22; ≥ 22) ^a	Hautfarbe (hell; nicht-hell)	BMI (< 25; ≥ 25)
Studie 301 => 303						
VASSLEEP	0,6435	0,0531	0,4604	0,069	0,4052	0,6466
Studie 301						
Unerwünschte Ereignisse	0,3396	0,6288	0,8384	0,9669	0,3466	0,7224
Milde unerwünschte Ereignisse	0,0804	0,9753	0,734	0,6873	0,1901	0,856
Moderate unerwünschte Ereignisse	0,895	0,923	0,8915	0,4708	0,8972	0,0951
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,8729	0,1903	0,7786	0,8937	n.b.	0,8543
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,4612	0,3293	n.b.	0,4767	n.b.	0,4744
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,6404	0,4299	0,0559	0,2578	0,1495	0,3095
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,5945	0,7372	0,8209	0,5858	0,2314	0,0118

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Interaktions-p-Wert					
	Geschlecht (w; m)	Alter (<65; ≥65 Jahre)	Herkunftsregion (Europa; nicht-Europa)	ISI (< 22; ≥ 22) ^a	Hautfarbe (hell; nicht-hell)	BMI (< 25; ≥ 25)
Studie 303						
Unerwünschte Ereignisse	0,3043	0,9962	0,4033	0,3452	0,8703	0,4912
Milde unerwünschte Ereignisse	0,965	0,3394	0,8668	0,2909	0,664	0,5735
Moderate unerwünschte Ereignisse	0,2555	0,1314	0,1255	0,906	0,8601	0,6516
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,6798	0,2979	0,67	n.b.	0,4156	0,6182
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,7833	0,4605	0,1033	n.b.	0,0473	0,8106
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,6843	0,2398	0,2974	0,9211	0,1137	0,9575
SOC Psychiatrische Erkrankungen, schwer	0,971	0,9117	0,9031	n.b.	0,8556	0,9542
A: Krankheitsschwere anhand des ISI zu Baseline BMI: Body-Mass-Index; ISI: Insomnia Severity Index; m: männlich; w: weiblich; n.b.: Nicht berechenbar; SOC: Systemorganklasse; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

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 Tabelle 4-73 bis Tabelle 4-84 enthalten die Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen aus den Studien 301 und 303, 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- und regionale Subgruppen hinweg ähnlich (77). 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 der zVT Best-Supportive-Care.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

sTST (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0366											
≥ 22	129	304,85 (60,01)	23	351,53 (91,37)	55,00 (45,89)	132	311,42 (55,34)	9	344,73 (83,08)	23,40 (49,29)	31,6 [20,37; 42,82] < 0,0001
< 22	180	319,15 (55,2)	50	388,95 (94,31)	57,30 (44,94)	177	319,21 (51,35)	17	379,39 (66,01)	40,90 (48,16)	16,4 [6,73; 26,03] 0,0009

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Tagesaktivität Gesamtwert (IDQTOT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IDQTOT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0064											
≥ 22	129	80,99 (27,89)	23	57,14 (31,27)	-21,42 (16,92)	131	82,04 (25,59)	9	68,91 (40,63)	-8,83 (18,20)	-12,6 [-16,71; -8,47] < 0,0001
< 22	180	69,88 (21,93)	50	46,31 (27,51)	-17,80 (15,29)	177	67,26 (21,96)	17	45,03 (20,78)	-13,30 (16,50)	-4,49 [-7,79; -1,2] 0,0076

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Symptom Aufmerksamkeit/Kognition (IDQALERT) als Teil der Tagesaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IDQALERT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0047											
≥ 22	129	35,21 (11,69)	23	24,82 (13,18)	-9,26 (7,06)	131	35,58 (10,56)	9	28,98 (17,46)	-4,26 (7,63)	-5,0 [-6,73; -3,27] < 0,0001
< 22	180	30,2 (9,14)	50	20,27 (11,65)	-7,62 (6,47)	177	29,7 (9,24)	17	19,47 (9,14)	-5,96 (6,93)	-1,66 [-3,05; -0,27] 0,0189

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Symptom Stimmung (IDQMOOD) als Teil der Tagesaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IDQMOOD (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0252											
≥ 22	129	21,62 (9,37)	23	15,94 (9,98)	-5,82 (5,61)	131	21,91 (9,27)	9	19,37 (11,97)	-1,83 (6,04)	-3,98 [-5,35; -2,61] < 0,0001
< 22	180	18,42 (7,68)	50	12,37 (8,5)	-4,82 (4,88)	177	17,0 (7,78)	17	11,28 (6,04)	-3,19 (5,23)	-1,64 [-2,69; -0,59] 0,0022

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Symptom Tagesschläfrigkeit (IDQSLEEP) als Teil der Tagesaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

IDQSLEEP (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0052											
≥ 22	129	24,17 (7,88)	23	16,37 (8,79)	-6,35 (4,82)	131	24,56 (7,04)	9	20,56 (11,29)	-2,72 (5,22)	-3,63 [-4,81; -2,45] < 0,0001
< 22	180	21,27 (6,44)	50	13,67 (7,87)	-5,33 (4,57)	177	20,56 (6,39)	17	14,27 (6,54)	-4,16 (4,94)	-1,17 [-2,16; -0,18] 0,0201
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS)

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Schlaftiefe (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VASDEPTH (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0016											
≥ 22	129	32,03 (18,74)	23	55,58 (23,14)	19,00 (15,22)	132	29,81 (17,62)	9	52,11 (33,18)	10,30 (16,31)	8,73 [5,04; 12,42] < 0,0001
< 22	180	39,96 (15,74)	50	60,54 (25,87)	17,50 (14,89)	177	40,68 (17,03)	17	62,85 (19,55)	12,60 (15,96)	4,92 [1,73; 8,11] 0,0025
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Schlafqualität (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VASQUAL (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0494											
hell	273	36,49 (17,17)	65	57,29 (23,34)	17,70 (14,97)	277	35,91 (17,61)	24	62,69 (22,6)	12,90 (15,30)	4,76 [2,26; 7,27] 0,0002
nicht-hell	36	34,25 (16,04)	8	81,34 (21,64)	25,80 (19,08)	32	32,84 (19,32)	2	24,58 (33,92)	11,10 (23,36)	14,6 [4,82; 24,45] 0,0040
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0022											
≥ 22	129	32,21 (18,64)	23	55,18 (23,01)	19,20 (14,88)	132	28,95 (17,14)	9	52,47 (34,15)	10,80 (15,97)	8,47 [4,85; 12,09] < 0,0001
< 22	180	39,12 (15,2)	50	62,11 (24,68)	18,40 (14,89)	177	40,55 (16,64)	17	63,62 (18,57)	13,70 (15,83)	4,68 [1,5; 7,87] 0,0040

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VASQUAL (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + 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.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>											

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Wachheit am Tag (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VASDAY (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,0											
≥ 22	129	35,29 (21,83)	23	57,73 (23,71)	16,94 (13,29)	131	33,94 (20,78)	9	49,6 (32,99)	9,37 (14,42)	7,57 [4,31; 10,83] < 0,0001
< 22	180	44,08 (17,55)	50	63,69 (23,26)	14,80 (13,55)	177	42,94 (18,75)	17	62,19 (20,78)	11,80 (14,50)	3,03 [0,12; 5,94] 0,0411

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VASDAY (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<p>a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>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 + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).</p> <p>Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)</p>											

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Tagesaktivität (selbstbewertet anhand der SDQ-VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VASFUNC (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,002											
≥ 22	129	35,12 (20,87)	23	56,38 (23,59)	17,98 (13,74)	131	33,26 (19,72)	9	50,0 (32,83)	9,04 (14,88)	8,94 [5,56; 12,31] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VASFUNC (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
< 22	180	43,9 (17,39)	50	65,06 (21,98)	16,30 (13,95)	177	44,29 (18,29)	17	63,23 (20,21)	11,80 (15,03)	4,48 [1,48; 7,48] 0,0035

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zur Veränderung ihrer Symptome am Tag anhand PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PGICDAY (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,0261											
≥ 65 Jahre	108	3,99 (0,83)	25	2,6 (1,32)	-1,22 (1,10)	101	4,1 (0,83)	10	2,6 (1,58)	-0,52 (1,30)	-0,7 [-1,03; -0,37] < 0,0001
< 65 Jahre	153	4,05 (0,79)	40	2,72 (1,52)	-1,04 (1,17)	161	3,92 (0,62)	12	3,42 (1,88)	-0,59 (1,60)	-0,46 [-0,77; -0,15] 0,0040

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Schweregrad der Symptome in der Nacht anhand PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PGICNGHT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c	
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)		LSMWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,001												
≥ 65 Jahre	106	3,96 (0,79)	101	2,68 (1,38)	-1,18 (1,01)	108	4,09 (0,78)	104	3,52 (1,17)	-0,37 (1,01)	-0,8 [-1,08; -0,53] < 0,0001	
< 65 Jahre	130	4,11 (0,82)	118	3,22 (1,4)	-0,80 (1,11)	132	4,05 (0,64)	114	3,26 (1,33)	-0,64 (1,13)	-0,16 [-0,43; 0,11] 0,2558	

a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.

b: Best-Supportive-Care: 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 + 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.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EOT: Ende der Behandlung; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-84 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT 303 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^a SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0473					
hell	121	7 (5,8)	53	0 (0,0)	- 4,44 [0,86; 22,83]; 0,0747 -
nicht-hell	16	0 (0,0)	4	1 (25,0)	- 0,01 [0,0; 0,9]; 0,0455 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</p> <p>b: Die Studie 303 begann als Folgestudie der Studie 301 in Woche 16 und endete in Woche 52.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT 301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,0118					
≥ 25	183	15 (8,2)	192	0 (0,0)	- 8,41 [3,0; 23,59]; 0,0001 -
< 25	127	6 (4,7)	118	8 (6,8)	0,68 [0,23; 2,03]; 0,4908 0,7 [0,25; 1,95]; 0,4912 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,5129
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</p> <p>b: Die Studiendauer der Studie 301 betrug 12 Wochen.</p>					

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	
Studie ^b SOC PT					OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
<p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>d: Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

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 4-86: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Verfügbare Quellen
Studie 301 (ID-078A301)	Studienberichte: (67) Studienregistereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT03545191 (52) EU-CTR: EUCTR2017-004642-20 (53) ICTRP: EUCTR2017-004642-20-DE (54), EUCTR2017-004642-20-DK (68), NCT03545191 (56) Publikationen: (48, 49), Errata: (69, 70)
Studie 303 (ID-078A303)	Studienberichte: (71) Studienregistereinträge: ClinicalTrials.gov: NCT03679884 (57) EU-CTR: EUCTR2017-004644-38 (58) ICTRP: EUCTR2017-004644-38-DK (55), NCT03679884 (59) Publikationen: (51)
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	Ja	ja	nein
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-88: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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 4-91: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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 4.3.1.3.5.

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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 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 4-92: 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		
<Studie 1>	<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 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-95: 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>
ITT: Intention-To-Treat				

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 4.3.1.3.5.

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 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4.3.1.3.5.**

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.

Für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Daridorexant bei Erwachsenen mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf

die Tagesaktivität (gesamtes Anwendungsgebiet), wurden zwei klinische Studien herangezogen. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde anhand einer umfassenden systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche sichergestellt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Die Studie 301 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Daridorexant bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie gemäß DSM-5 und einem ISI von mindestens 15 (d. h. einer moderaten bis schweren Insomnie). Mit der Studie 303 liegt eine langfristige Fortsetzungsstudie zu der Studie 301 sowie der nicht bewertungsrelevanten Studie 302 zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Daridorexant vor.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien 301 und 303 entsprechen aufgrund ihres randomisierten kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib und weisen eine hohe Ergebnissicherheit mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird jeweils der finale Datenschnitt der Studien 301 (15. Oktober 2020) und 303 (22. Februar 2021) herangezogen. Beide Studien berichten patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Ergebnisse für die Endpunktkategorie Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen dokumentiert wurden. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor. Die dargestellten Endpunkte wurden gemäß den aktuellen Leitlinien erfasst und bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Für alle bewertungsrelevanten Endpunkte werden Subgruppenanalysen vorgelegt.

Insgesamt kann aufgrund der hohen Studienqualität und auf Basis der Ergebnisse der Studien 301 und 303 für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 Zielpopulation von Daridorexant umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des gesamten Anwendungsgebiets. Der Bewertung liegen die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie 301 sowie deren langfristige Fortsetzungsstudie 303 zu Grunde. Beide erlauben einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Daridorexant mit der vom G-BA festgelegten zVT Best-Supportive-Care (im Sinne einer Optimierten nicht-medikamentösen Versorgung, operationalisiert als Placebo).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet (siehe Abschnitt 4.2.5.2):

- Morbidität – Klinische Endpunkte
 - Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO)
 - Einschlaf latenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)
- Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte
 - Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)
 - Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Fragebogens zur Tagesaktivität bei Insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ)-

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

- Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)
- Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des standardisierten validierten Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS)
 - Schafentiefe (VASDEPTH)
 - Schlafqualität (VASQUAL)
 - Wachheit am Tag (VASDAY)
 - Tagesaktivität (VASFUNC)
- Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht
 - Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
 - Patient Global Impression of Change (PGI-C)
- Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag
 - Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S)
 - Patient Global Impression of Change (PGI-C)
- Nebenwirkungen
 - Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)
 - Unerwünschte Ereignisse (UE); Schwere UE (sUE); Schwerwiegende UE (SUE); Therapieabbruch wegen UE; UE von Besonderem Interesse (AESI); UE kodiert nach SOC und PT gemäß MedDRA

Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den Unerwünschten Ereignissen (UE) dokumentiert wurden. In den Studien traten in den bewertungsrelevanten Studienarmen (Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care) keine Todesfälle auf. Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Die folgende Tabelle 4-98 bietet eine Ergebnisübersicht der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) sowie die daraus resultierende Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) und des daraus resultierenden Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – Klinische Endpunkte		
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)		
WASO ^b	LSMWD: -20,7 Minuten [-25,23; -16,1] p < 0,0001 Hedges' g: -0,72 [-0,88; -0,55]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Einschlaflatenz (LPS)		
LPS ^b	LSMWD: -11,6 Minuten [-15,51; -7,73] p < 0,0001 Hedges' g: -0,47 [-0,63; -0,31]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte		
Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)		
sTST	LSMWD: 20 Minuten [12,55; 27,39] p < 0,0001 Hedges' g: 0,42 [0,26; 0,58]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Tagesaktivität ^c , selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit		
Gesamtwert	LSMWD: -7,45 [-10,11; -4,79] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,60; -0,28]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Aufmerksamkeit/Kognition	LSMWD: -2,91 [-4,03; -1,79] p < 0,0001 Hedges' g: -0,4 [-0,56; -0,25]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Stimmung	LSMWD: -2,41 [-3,28; -1,55] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,6; -0,28]	
Tagesschläfrigkeit	LSMWD: -2,11 [-2,89; -1,33] p < 0,0001 Hedges' g: -0,42 [-0,58; -0,26]	
Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)		
ISI	LSMWD: -1,92 [-2,87; -0,98] p = 0,0001 Hedges' g: -0,32 [-0,48; -0,16]	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik in der Nacht, selbstbewertet anhand der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuellen Analogskalen (VAS)		
Schlaftiefe	LSMWD: 5,95 [3,49; 8,41] p < 0,0001 Hedges' g: 0,38 [0,22; 0,54]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schlafqualität	LSMWD: 5,86 [3,41; 8,32] p < 0,0001 Hedges' g: 0,37 [0,22; 0,53]	
Krankheitssymptomatik am Tag, selbstbewertet anhand der Sleep Diary Questionnaire (SDQ) – Visuellen Analogskalen (VAS)		
Wachheit am Tag	LSMWD: 4,55 [2,33; 6,76] p = 0,0001 Hedges' g: 0,32 [0,16; 0,48]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Tagesaktivität ^c	LSMWD: 5,92 [3,61; 8,23] p < 0,0001 Hedges' g: 0,4 [0,24; 0,56]	

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht			
PGI-S (Schwere der Nachtsymptome) ^b	LSMWD: -0,31 [-0,44; -0,18] p < 0,0001 Hedges' g: -0,44 [-0,62; -0,26]		Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome) ^b	LSMWD: -0,46 [-0,65; -0,26] p < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,24]		
Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag			
PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	LSMWD: -0,61 [-0,82; -0,39] p < 0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,66; -0,31]		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	LSMWD: -0,56 [-0,78; -0,33] p < 0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,61; -0,25]		
Nebenwirkungen			
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS			
Morgendliche Schläfrigkeit	LSMWD: 4,53 [2,37; 6,69] p < 0,0001		Statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Daridorexant
Gesamtraten UE ^d	Studie 301^e	Studie 303^e	Kein Schaden
Alle UE	RR: 1,05 [0,86; 1,29] p = 0,6198	RR: 1,14 [0,76; 1,72] p = 0,5177	
sUE	RR: 0,71 [0,23; 2,23] p = 0,5618	RR: 0,28 [0,05; 1,62] p = 0,1538	
SUE	RR: 0,44 [0,13; 1,55] p = 0,2026	RR: 2,91 [0,37; 23,14] p = 0,312	

Endpunkt	Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^a		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten	RR: 0,33 [0,11; 1,00] p = 0,0499	RR: 1,87 [0,42; 8,4] p = 0,4127	
Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT ^f	Studie 301^e	Studie 303^e	Kein Schaden
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RR: 2,63 [1,18; 5,84] p = 0,0179	- ^g	
Schwere Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT ^f	Studie 301^e	Studie 303^e	
SOC Psychiatrische Erkrankungen	- ^g	POR: 0,03 [0,0; 0,69] p = 0,0279	
<p>Angabe 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).</p> <p>a: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>b: Für den Endpunkt liegen nur Ergebnisse über 12 Wochen aus der Studie 301 vor.</p> <p>c: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.</p> <p>d: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UE dar bzw. alle Ereignisse, welche die vorgegebene Kondition erfüllen. Für alle nicht dargestellten UE sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. Ist eine der Studien nicht unter dem jeweiligen UE gelistet, bedeutet dies, dass das Ereignis in dieser Studie nicht aufgetreten ist.</p> <p>e: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52) (11). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care (operationalisiert als Placebo) von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung nicht berücksichtigt wird. Die Erhebungen der Daten der Studie 303 begannen mit Woche 16.</p> <p>f: Dargestellt sind nur die SOC und PT mit signifikantem Ergebnis.</p> <p>g: Ergebnis nicht statistisch signifikant.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LPS: Einschlafzeit; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; PGA-S: Patient Global Scale of Disease Severity; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; POR: Peto Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RR: Relatives Risiko; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; SOC: Systemorganklasse; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; sUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>			

Die Ergebnisse der Studien 301 und 303 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.

Morbidität – Klinische Endpunkte

Die PSG ist eine Standardmethode und ermöglicht eine klinische standardisierte Erhebung des Schlafs (20). Gemäß der aktuellen ESRS-Leitlinie ist sie Teil der diagnostischen Vorgehensweisen bei Insomnien und sollte bei begründeten Indikationen verwendet werden (A-Empfehlung zum Ausschluss organischer Insomnien) (8). Die PSG umfasst die Atmung, den Herzschlag, die Sauerstoffsättigung des Bluts, Schnarchgeräusche und Bewegungsparameter. Insbesondere aber ermöglicht die PSG die standardisierte Erhebung der klinischen Endpunkte WASO und LPS (21). Die aufgeführten Parameter sind dabei als patientenrelevant zu werten, weil sie die Diagnose von Erwachsenen mit Chronischer Insomnie ermöglichen und besonders nützlich sind, um die Art bzw. Qualität ihres Schlafs zu bestimmen (18). Auch die EMA empfiehlt die Erhebung dieser objektiven Schlafparameter zur Untersuchung therapeutischer Effekte (11).

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

Bezüglich des Endpunkts Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Der WASO wird als klinischer Endpunkt mittels PSG erhoben. Die durchschnittliche Veränderung im WASO gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -29,26 Minuten signifikant größer als unter Best-Supportive-Care mit -8,59 Minuten (LSMWD -20,7 Minuten [95%-KI: -25,23; -16,1]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,72 [95%-KI: -0,88; -0,55]) als erheblich quantifiziert werden kann. Die qualitativen Ergebnisse zur Schlafarchitektur bestätigen die Patientenrelevanz dieser Verbesserung.

Dies bedeutet, dass die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn unter Daridorexant klinisch relevant stärker verkürzt wird als unter der zVT. Folglich fördert Daridorexant das Durchschlafen, was für Betroffene mit Insomnie eine Verbesserung sowohl der Quantität als auch der Art und Qualität des Schlafs bedeutet (18). Auf Grundlage der Ergebnisse des Endpunkts WASO kann ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Dies entspricht einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)

Bezüglich des Endpunkts Einschlaflatenz (LPS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die Einschlaflatenz ist die Zeitspanne zwischen dem Ausschalten des Lichts und dem Einschlafen (18). Als klinischer Endpunkt wird LPS über die PSG ermittelt. Die PSG erlaubt eine Objektivierung des Schlafs durch die Erhebung verschiedener klinischer Endpunkte (18). Die Zeit bis zum Einschlafen wird unter Daridorexant statistisch signifikant stärker verkürzt als unter Best-Supportive-Care (LSMWD -11,6 [95%-KI: -15,51; -7,73]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,47 [-0,63; -0,31]) als beträchtlich quantifiziert werden kann. Da die Zeit bis zum Einschlafen häufig als Belastung empfunden

wird, ist die Verkürzung der Einschlafzeit für Betroffene von großem therapeutischem Nutzen.

Für den Endpunkt LPS ergibt sich daraus ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** und somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität – Klinische Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (klinische Endpunkte) anhand der Endpunkte WASO und LPS ist als niedrig zu bewerten. Die mittels PSG erhobenen Endpunkte zeigen unter Daridorexant eine statistisch signifikant stärkere Verkürzung sowohl der Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn sowie der Zeit bis zum Einschlafen.

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)

Bezüglich des Endpunkts sTST zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die sTST entspricht der Zeit, die Erwachsene mit Chronischer Insomnie in der vorangegangenen Nacht im Schlaf verbracht hatten, basierend darauf, wann sie zu Bett gegangen und aufgewacht waren, wie lange sie brauchten, um einzuschlafen, und wie lange sie während der Nacht wach waren. Erfasst wird die sTST über die Angaben der Studienteilnehmenden im SDQ. Unter allen Schlafparametern kommt der sTST dabei die größte Bedeutung zu. In ausführlichen Telefoninterviews von Menschen mit Insomnie wurde die Unfähigkeit, eine ausreichende Gesamtschlafdauer zu erreichen, als eine der größten Herausforderungen angesehen. Dabei wünschten sich die Teilnehmenden nicht nur eine Erhöhung der geschlafenen Stundenzahl pro Nacht, sondern auch eine Erhöhung der Anzahl der Nächte, in denen ihre Gesamtschlafdauer ansteigt (28). Die Gesamtschlafdauer nimmt somit für Betroffene mit Insomnie einen wichtigen Stellenwert ein und gilt als relevantester selbstberichteter Schlafparameter. Neben den qualitativen Aspekten ist die sTST auch quantitativ validiert: Sie besitzt sowohl eine hohe Zuverlässigkeit in ihren Aussagen als auch hohe Sensitivität für Veränderungen im Zeitverlauf (28). Bereits nach 12 Wochen wird unter Daridorexant eine Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) von ca. 1 Stunde erreicht, während unter Best-Supportive-Care ein solcher Wert hingegen während der gesamten Studiendauer nicht erreicht wird. Insgesamt ist die durchschnittliche Veränderung der sTST gegenüber dem Ausgangswert nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm signifikant größer als unter Best-Supportive-Care (LSMWD 20,0 [95%-KI 12,55; 27,39]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,42 [0,26; 0,58]) als gering quantifiziert werden kann.

Für den Endpunkt sTST zeigt sich, dass die empfundene Schlafdauer unter Daridorexant signifikant stärker verlängert wird als unter Best-Supportive-Care. Entsprechend kann ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Dies entspricht einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

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

Bezüglich der Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Fragebogens zur Tagesaktivität bei Insomnie (IDSIQ)-Gesamtwert, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Der IDSIQ wurde als erste selbstberichtete Patientenbefragung zur Bewertung der Tagesaktivität – im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus – bei Menschen mit Insomnie neu entwickelt und validiert (30). Der Gesamtwert zur Tagesaktivität umfasst die Symptomskalen Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, die auf insgesamt 14 Einzelfragen zu Aspekten der Tagesaktivität fußen (30, 31). Jede Einzelfrage (individuelle Zustandsbeschreibung, Bezug auf „heute“) wird auf einer elfstufigen numerischen Skala (von 0-10) bewertet, wobei niedrigere Punktzahlen ein besseres Funktionieren am Tag anzeigen. Für den Gesamtwert werden die Punktwerte aller Domänen aufsummiert (maximal Punktzahl von 140). Im Rahmen der quantitativen Validierung des IDSIQ wurden Schwellenwerte definiert, die eine klinisch bedeutsame Veränderung markieren (30, 32). Der G-BA bestätigt die Validität Reliabilität des IDSIQ und sieht den IDSIQ als geeignetes Instrument um mögliche Veränderungen der Krankheitsschwere bei Personen mit Insomnie abzubilden (7).

Der signifikante Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care für den Endpunkt Tagesaktivität gilt sowohl für den IDSIQ-Gesamtwert (LSMWD -7,45 [95%-KI: -10,11; -4,79]; $p < 0,0001$) als auch für die Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition (LSMWD -2,91 [95%-KI: -4,03; -1,79]; $p < 0,0001$), Stimmung (LSMWD -2,41 [95%-KI: -3,28; -1,55]; $p < 0,0001$) und Tagesschläfrigkeit (LSMWD -2,11 [95%-KI: -2,89; -1,33]; $p < 0,0001$). Die klinisch zu beobachtenden Unterschiede sind sowohl für den IDSIQ-Gesamtwert als auch für die Symptomskalen jeweils statistisch signifikant, wobei die Relevanz der Effekte durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD jeweils als gering quantifiziert werden kann. Diese Überlegenheit von Daridorexant in allen Aspekten der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität für Erwachsene mit Chronischer Insomnie direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden beiträgt.

Aufgrund einer nachhaltigen und durch Best-Supportive-Care nicht erreichten Verbesserung hinsichtlich des Endpunktes Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ-Gesamtwerts sowie den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit, kann ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)

Bezüglich des Endpunktes Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des ISI, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Der ISI ist

ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung der Krankheitsschwere (36) und im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant anzusehen (7). Er umfasst sieben Zustandsbeschreibungen zur Insomnie, die auf einer fünfstufigen Likert-Skala von den Betroffenen über einen Zeitraum von einem Monat bewertet werden. Die Punktzahlen der einzelnen Zustandsbeschreibungen werden addiert, sodass eine höhere Punktzahl einen höheren Schweregrad der Insomnie widerspiegelt. Die durchschnittliche Veränderung im ISI-Gesamtwert gegenüber dem Ausgangswert ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -7,60 größer als unter Best-Supportive-Care -5,68 (LSMWD -1,92 [95%-KI: -2,87; -0,98]; $p = 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist somit statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird. Das Ausmaß des Effektes ist nicht quantifizierbar (Hedges' g : -0,32 [-0,48; -0,16]).

In beiden Studienarmen wird eine Reduzierung des Schweregrads der Insomnie von „moderate Insomnie“ (ISI-Gesamtwert 15 bis 21 Punkte) auf „unterschwellige Insomnie“ (ISI-Gesamtwert 8 bis 14 Punkte) erreicht. Für die Betroffenen bedeutet dies eine unmittelbar spürbare Verbesserung der selbstberichteten Krankheitsschwere unter Daridorexant. Vor diesem Hintergrund, sowie im Kontext der konsistent signifikanten und klinisch relevanten Vorteile, die in der Dimension Morbidität für Daridorexant gezeigt werden können, ist der statistische signifikante Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung des ISI-Gesamtwerts zugunsten von Daridorexant als klinisch relevant zu erachten, wobei der Effekt per se durch die Größe der SMD bestätigt wird. Entsprechend lässt sich ein **Hinweis** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des standardisierten validieren Schlaftagebuchs (Sleep Diary Questionnaire, SDQ) – Visuelle Analogskalen (VAS)

Bezüglich der Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand der SDQ-VAS zeigen sich für beide Studienarme Daridorexant und Best-Supportive-Care ähnliche Behandlungsergebnisse und es kann in beiden Armen eine geringere Beeinträchtigung erreicht werden. Die Verbesserung der Wachheit am Tag, der Schlafentiefe, der Tagesaktivität und der Schlafqualität fällt im Daridorexant-Arm dabei signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Eine prospektive Selbstbeobachtung mit Dokumentierung des eigenen Schlafs Nacht für Nacht mithilfe eines Schlaftagebuchs gilt für Menschen mit Insomnie als nützliche Methode, um das Ausmaß der Beschwerden zu erfassen und gleichzeitig eine Bewertung und Verfolgung von Behandlungseffekten vornehmen zu können (39). Auch der G-BA bestätigt die Eignung von Patiententagebüchern zur Dokumentation von subjektiven Ereignissen im vorliegenden Anwendungsgebiet, sofern Maßnahmen zur Erhöhung der Vollständigkeit bei der Datenerhebung ergriffen werden (7). Auch die DGSM und ESRS bewerten Schlaftagebücher generell als valides Erhebungsinstrument zur Diagnostik von Insomnien (8, 12). Der SDQ ist ein neues, inhaltlich validiertes Schlaftagebuch mit 17 Bewertungskategorien und stützt sich auf den konzeptionellen Rahmen und die kognitive Validierung des CSD (39-41). Die Inhalte des SDQ wurden zudem spezifisch validiert und als relevant für die Erfahrungen von Erwachsenen mit Chronischer Insomnie eingestuft (42). Der SDQ enthält unter anderem zwei VAS am Morgen, die Schlafqualität und Tiefe des Schlafs abfragen sowie zwei VAS am Abend, welche das Schläfrigkeitsgefühl untertags und die Funktionsfähigkeit betreffen.

Mithilfe des SDQ können alle relevanten Schlafparameter erfasst werden und die Ergebnisse des SDQ sind als patientenrelevant zu werten.

Krankheitssymptomatik in der Nacht

Die LSMWD für die Veränderung der Schlaftiefe gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care liegt bei 5,95 ([95%-KI: 3,49; 8,41]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,38 [0,22; 0,54]) als gering quantifiziert werden kann. Gleiches gilt für die Schlafqualität: Die LSMWD für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt für die Schlafqualität bei 5,86 ([95%-KI: 3,41; 8,32]; $p < 0,0001$). Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,37 [0,22; 0,53]) als gering quantifiziert werden kann.

Zusammenfassend fällt die Verbesserung der Krankheitssymptomatik in der Nacht, abgebildet anhand der SDQ-VAS Schlaftiefe und Schlafqualität, im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care, sodass ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann. Demnach liegt für die Krankheitssymptomatik in der Nacht, selbstbewertet anhand der SDQ-VAS, eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Krankheitssymptomatik am Tag

Die LSMWD für die Veränderung der Wachheit am Tag gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei 4,55 ([95%-KI: 2,33; 6,76]; $p = 0,0001$). Die Verbesserung der Wachheit am Tag nimmt insgesamt über den Zeitverlauf zu und fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird. Das Ausmaß des Effektes ist nicht quantifizierbar (Hedges' g : 0,32 [0,16; 0,48]).

Die LSMWD für die Veränderung der Tagesaktivität gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care liegt bei 5,92 ([95%-KI: 3,61; 8,23]; $p < 0,0001$). Die Verbesserung fällt im Daridorexant-Arm über den gesamten Verlauf signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Der klinisch zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant, wobei die Relevanz des Effektes durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : 0,4 [0,24; 0,56]) als gering quantifiziert werden kann.

Zusammenfassend fällt die Verbesserung der Krankheitssymptomatik am Tag, abgebildet durch die SDQ-VAS Wachheit am Tag und Tagesaktivität, im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care, sodass insgesamt ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann. Demnach liegt für die Krankheitssymptomatik am Tag,

selbstbewertet anhand der SDQ-VAS, eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Insgesamt erfahren Betroffene unter Daridorexant eine relevante Verbesserung der selbstberichteten Symptomatik: Einerseits nehmen die nächtliche Schlafqualität und Schlaftiefe zu, andererseits fühlen sich Betroffene tagsüber wacher und aktiver (im Sinne eines höheren Antriebs- bzw. energetischen Niveaus).

Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])

Erhoben wird der Endpunkt über Ein-Item-Messungen, die jeweils den Schweregrad der Symptome und die Auswirkungen der Insomnie in der Nacht (PGI-S) oder bei Tag (PGA-S) bzw. die Veränderungen des Schweregrads sowohl der nächtlichen Symptome der Insomnie als auch der Tagesschläfrigkeit und der Auswirkungen der Insomnie (PGI-C) in den letzten sieben Tagen im Vergleich zu vor der Behandlung auf einer 6- bzw. 7-Punkte-Skala abfragen. Der G-BA wertet die Einschätzung der Betroffenen zum Schweregrad ihrer Symptome als patientenrelevant und sieht die Erhebung mittels PGI-S grundsätzlich als geeignet an (7).

Symptome in der Nacht

Bezüglich der Globalen Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht zeigt sich sowohl für die Schwere der Symptome als auch ihre Veränderung im Vergleich zu vor der Behandlung (abgebildet durch die PGI-S respektive PGI-C) ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im PGI-S ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm in der Studie 301 mit -0,71 größer als unter Best-Supportive-Care mit -0,40 (LSMWD -0,31 [95%-KI: -0,44; -0,18]; $p < 0,0001$). Für die PGI-C zeigt sich eine durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach dem Ende der Behandlung in der Studie 301, die im Daridorexant-Arm mit -0,98 größer ist als unter Best-Supportive-Care mit -0,52 (LSMWD -0,46 [95%-KI: -0,65; -0,26]; $p < 0,0001$). Die klinisch zu beobachtenden Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant, wobei die Relevanz der Effekte durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,44 [-0,62; -0,26] bzw. Hedges' g : -0,43 [-0,61; -0,24]) als gering quantifiziert werden kann. Konkret bedeutet dies, dass unter Daridorexant eine für die Betroffenen unmittelbar spürbare Verbesserung ihrer krankheitsspezifischen Symptomatik in der Nacht eintritt.

Zusammenfassend ergibt sich für die Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** und somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Symptome am Tag

Bezüglich der Globalen Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag zeigt sich sowohl für die Schwere der Symptome als auch für ihre Veränderung im Vergleich zu vor der Behandlung (abgebildet durch die PGA-S respektive PGI-C) ein statistisch signifikanter Vorteil von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care. Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der PGA-S ist nach dem Ende der Behandlung im Daridorexant-Arm mit -1,40 größer als unter Best-Supportive-Care mit -0,79 (LSMWD -0,61 [95%-KI: -0,82; -0,39]; $p < 0,0001$). Für die PGI-C zeigt sich eine durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach dem Ende der Behandlung, die im Daridorexant-Arm mit -1,12 größer ist als unter Best-Supportive-Care mit -0,56 (LSMWD -0,56 [95%-KI: -0,78; -0,33]; $p < 0,0001$). Die klinisch zu beobachtenden Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant, wobei die Relevanz der Effekte durch die Größe der SMD bestätigt wird und durch das KI der SMD (Hedges' g : -0,49 [-0,66; -0,31] bzw. Hedges' g : -0,43 [-0,61; -0,25]) als beträchtlich bzw. gering quantifiziert werden kann. Konkret bedeutet dies, dass unter Daridorexant eine für die Betroffenen unmittelbar spürbare Verbesserung ihrer krankheitsspezifischen Symptomatik am Tag eintritt.

Zusammenfassend ergibt sich für die Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** und somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität (klinische Endpunkte) anhand der Endpunkte WASO und LPS eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung durch eine Behandlung mit Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care für Erwachsene mit Chronischer Insomnie. Es kann somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Morbidität (patientenberichtete Endpunkte) anhand der Endpunkte sTST, Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des IDSIQ, Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand der SDQ-VAS und Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Nachtsymptome], PGI-C [Nachtsymptome], PGA-S [Tagessymptome] und PGI-C [Tagessymptome]) ist als niedrig zu bewerten. Daridorexant zeigt in dieser Endpunktkategorie einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Best-Supportive-Care. Demnach führt Daridorexant zu einer für die Betroffenen unmittelbar spürbaren Verbesserung ihrer Symptomatik, sowohl im Hinblick auf nächtliche Symptome, wie die empfundene Dauer und Qualität des Schlafs, als auch bezüglich der Tagesaktivität, was sich unter anderem durch eine verminderte Tagesschläfrigkeit, erhöhte Aufmerksamkeit und verbesserte Stimmung äußert.

Nebenwirkungen

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS

Anhand der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit ist sowohl unter Daridorexant als auch unter Best-Supportive-Care kein Residualeffekt am nächsten Morgen zu beobachten, da sich in beiden Studienarmen für diesen Endpunkt eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert zeigt.

Die morgendliche Schläfrigkeit wird über eine VAS des validierten SDQ erhoben. Hier zeigt sich eine LSMWD für die Veränderung der morgendlichen Schläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert unter Daridorexant im Vergleich mit Best-Supportive-Care (15,00 vs. 10,50) von 4,53 ([95%-KI: 2,37; 6,69]; $p < 0,0001$). Der Rückgang der morgendlichen Schläfrigkeit fällt somit im Daridorexant-Arm signifikant stärker aus als unter Best-Supportive-Care. Vor dem Hintergrund, dass eine aktive, zielgerichtete Therapie mit Daridorexant gegen Best-Supportive-Care verglichen wird, ist dies bemerkenswert und unterstreicht die gute Verträglichkeit von Daridorexant.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen basierend auf der SDQ-VAS zur morgendlichen Schläfrigkeit, dass für Daridorexant kein Residualeffekt zu beobachten ist und die morgendliche Schläfrigkeit der Betroffenen im Vergleich zu Best-Supportive-Care signifikant stärker reduziert wird.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – UE-Gesamtraten, sUE und SUE zeigen sich in den Studien 301 und 303 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei den UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, liegt in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil für Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care vor (3 Studienteilnehmende [1,0%] vs. 10 Studienteilnehmende [3,2%]).

Insgesamt bestätigt sich damit das günstige Sicherheitsprofil von Daridorexant auch in der Langzeitanwendung von 52 Wochen.

Unerwünschte Ereignisse – gegliedert nach SOC und PT

Aufgeschlüsselt nach SOC/PT zeigt sich bei den Unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1% der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten sind ein signifikanter Effekt zuungunsten von Daridorexant in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (6,8% vs. 2,6%; RR 2,63 [95%-KI: 1,18; 5,84]; $p = 0,0179$). Hierbei handelt es sich um nicht schwerwiegende sowie nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die sich im Alltag als klinisch gut beherrschbar zeigen.

Aufgeschlüsselt nach SOC/PT zeigt sich im Langzeitprofil der Studie 303 bei den schweren unerwünschten Ereignissen für die SOC Psychiatrische Erkrankungen ein signifikanter Vorteil von Daridorexant (0% vs. 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 Insomnie oftmals psychiatrische Komorbiditäten bestehen.

Für die weiteren berichteten Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, bei insgesamt niedrigen Ergebniszahlen.

Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein außerordentlich günstiges Sicherheitsprofil von Daridorexant. Auch in der Langzeitanwendung von 52 Wochen bestätigt sich, dass Daridorexant vergleichbar sicher ist wie Best-Supportive-Care.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien 301 und 303 zeigen in der Gesamtschau über 52 Wochen einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Daridorexant 50 mg gegenüber Best-Supportive-Care bei Erwachsenen mit Chronischer Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet).

Insgesamt erweist sich Daridorexant im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives und sicheres Arzneimittel. Hervorzuheben ist insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant: In allen als patientenrelevant erachteten Endpunkten der Kategorie Morbidität zeigt Daridorexant hinsichtlich der klinisch zu beobachtenden Unterschiede einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Best-Supportive-Care, für den in allen Fällen die Relevanz der Effekte auch durch die Größe der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) bestätigt werden kann.

Bezüglich der Verbesserung der Krankheitssituation in der Nacht zeigt sich hinsichtlich der Einschlafzeit (LPS) eine deutliche und hinsichtlich des Durchschlafens (WASO) gar eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies spiegeln auch die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität wider. Hinsichtlich der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) wird bereits nach 12 Wochen unter Daridorexant im Mittel eine Verlängerung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST) von ca. 1 Stunde erreicht, während hingegen wird unter Best-Supportive-Care ein solcher Wert während der gesamten Studiendauer nicht erreicht. Die Betroffenen schlafen über die gesamten 52 Wochen unter Daridorexant signifikant länger, was einer nachhaltigen und gegenüber der zVT moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens entspricht. Auch die zu beobachtenden statistisch signifikanten Ergebnisse in den patientenberichteten Endpunkten Schlaftiefe und Schlafqualität, erhoben mittels der entsprechenden SDQ-VAS, sowie der Globalen Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome] und PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome]) bestätigen die langfristige Freiheit von schwerwiegenden nächtlichen Symptomen. Auch bei

der Bewertung des Schweregrads ihrer Insomnie durch die Betroffenen mittels ISI zeigt sich eine klinisch relevante, statistisch signifikant größere Verbesserung unter Behandlung mit Daridorexant. In der Gesamtschau kann daher für die Verbesserung der Symptome in der Nacht unter Behandlung mit Daridorexant ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Bezüglich der Verbesserung der Krankheitssituation am Tag ist gemäß Zulassung das Alleinstellungsmerkmal von Daridorexant die Abschwächung schwerwiegender, mit der Tagesaktivität zusammenhängender Symptome. Die Wirksamkeit von Daridorexant hinsichtlich der Verlängerung sowie der Verbesserung eines qualitativ erholsamen Schlafs in der Nacht spiegelt sich in einer Verbesserung der Tagessymptomatik der Betroffenen wider. Die spürbare Linderung der Auswirkungen der Chronischen Insomnie am Tag zeigt sich einerseits anhand des statistisch signifikanten Vorteils von Daridorexant gegenüber Best-Supportive-Care in der Selbstbewertung der Tagesaktivität durch die Betroffenen mittels IDSIQ: Die Überlegenheit von Daridorexant in allen Aspekten der Tagesaktivität, sowohl hinsichtlich Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit als auch insgesamt stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies ist insbesondere relevant, weil eine Verbesserung der Tagesaktivität im Sinne des „Daytime Functioning“ (also des Antriebs- und energetischen Niveaus) für Erwachsene mit Chronischer Insomnie direkt wahrnehmbar ist und erheblich zum Wohlbefinden beiträgt. Im Einklang mit diesen Ergebnissen erfahren Betroffene unter Daridorexant zudem eine relevante Verbesserung ihrer Tagesaktivität gemessen anhand der standardisierten validierten SDQ-VAS Wachheit am Tag und Tagesaktivität. Vor allem aber belegen auch die etablierten und patientenrelevanten Skalen für die Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag sowohl hinsichtlich der Schwere (PGA-S) als auch der Veränderung (PGI-C) der Symptome am Tag eine gegenüber der zVT Best-Supportive-Care bisher nicht erreichte deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Daridorexant. In der Gesamtschau kann daher für die Verbesserung der Symptome am Tag unter Behandlung mit Daridorexant ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Insgesamt zeigen die für die Behandlung mit Daridorexant beobachteten Vorteile sowohl bei Nacht- als auch Tagessymptomen, dass Daridorexant die unterschiedlichen Belastungen, die mit einer chronischen Insomnie sowohl in der Nacht als auch am Tag einhergehen, nachweislich reduziert. Zur Einordnung der gezeigten signifikanten Vorteile von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass die für den Vergleichsarm der Studien 301 und 303 beobachteten Ergebnisse von einer strukturierten und effektiven Versorgung aller Studienteilnehmenden zeugen.

Die beschriebene Überlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care geht einher mit einem Sicherheitsprofil, das mit dem von Best-Supportive-Care vergleichbar ist. Mit Daridorexant steht somit eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) zur Verfügung,

deren Symptome seit mindestens 3 Monaten anhalten und eine beträchtliche Auswirkung auf die Tagesaktivität haben.

In der Gesamtschau wird mithilfe von Daridorexant nicht nur das Einschlafen und Durchschlafen sowie die gesamte Schlafdauer der Betroffenen deutlich verbessert, es zeigt sich unter der Behandlung mit Daridorexant insbesondere auch eine deutliche Verbesserung der Tagesaktivität im Sinne des „Daytime Functioning“, also des Antriebs- bzw. energetischen Niveaus. Somit wird bei den Betroffenen eine äußerst relevante, spürbare und schwerwiegende Belastung im Alltag abgeschwächt, die eine direkte Folge der Chronischen Insomnie darstellt. Insgesamt fühlen sich die Betroffenen unter einer Behandlung mit Daridorexant tagsüber spürbar wacher und aktiver und verfügen nachweislich über eine erhöhte Aufmerksamkeit und verbesserte Stimmung. Zur Einordnung der gezeigten signifikanten Vorteile von Daridorexant im Vergleich zu Best-Supportive-Care ist zu berücksichtigen, dass die für den Vergleichsarm beobachteten Ergebnisse von einer strukturierten und effektiven Versorgung aller Betroffenen in der Studie zeugen.

Für das Ausmaß des Zusatznutzens spricht auch, dass Daridorexant die erste bedarfsgerechte Therapie der Chronischen Insomnie ist, wobei die patientenrelevante Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bis zu 52 Wochen nachgewiesen werden kann. Da die Anwendungsdauer nicht beschränkt ist, schließt Daridorexant eine Therapielücke, die zuvor aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit der Psychotherapie (als konventionelle KVT-I in Einzel- oder Gruppentherapie) und des Fehlens einer medikamentösen Therapieoption mit regulärer Zulassung ohne Beschränkung der Anwendungsdauer bestand.

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 4-99: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Schlafstörungen (Insomnie) von mindestens 3 Monaten Dauer und beträchtlichem Einfluss auf die Tagesaktivität ^{a,b}	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
a: Gesamtes Anwendungsgebiet	
b: Der Begriff Tagesaktivität, im Sinne des „Daytime Functioning“, bezieht sich auf das Antriebs- bzw. energetische Niveau.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 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.

4.5.2 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.

4.5.3 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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) 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 2006²¹) 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.

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daridorexant (Schlafstörungen). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Stand: 12. Mai 2023. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 32 (Daridorexant). 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-225. 2023.
5. Idorsia Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation QUVIVIQ (Daridorexant) 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. Am-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-281. 2021.
8. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023.
9. Heidbreder A, Kunz D, Young P, Benes H, Chalet F-X, Vaillant C, et al. Insomnie in Deutschland – massive Unterversorgung? Insomnia in Germany—massively inadequate care?: Ergebnisse einer prospektiv geplanten Subgruppenanalyse der National Health and Wellness Survey (NHWS) Results of a prospectively planned subgroup analysis of the National Health and Wellness Survey (NHWS). *Somnologie.* 2024.
10. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten“. 2022.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. 2011.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. 2017.
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Digitale-Versorgung-Gesetz. 2020. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/digitale-versorgung-gesetz.html>. [Zugriff am: 22.01.2024]

14. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA-Bericht) gemäß § 33a Absatz 6 SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/telematik/digitales/2023_DiGA_Bericht_GKV-Spitzenverband.pdf. [Zugriff am: 26.02.2024]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). 2024.
16. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2024. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html. [Zugriff am: 18.01.2024]
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
18. Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep assessment methods. PeerJ. 2018;6:e4849.
19. Reynolds CF, 3rd, Grochocinski VJ, Monk TH, Buysse DJ, Giles DE, Coble PA, et al. Concordance between habitual sleep times and laboratory recording schedules. Sleep. 1992;15(6):571-5.
20. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). J Clin Sleep Med. 2017;13(5):665-6.
21. Penzel T, Peter JH, Peter H, Becker HF, Fietze I, Fischer J, et al. Themenheft 27 "Schlafstörungen". 2005. S. 49.
22. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalder K. Insomnia disorder. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15026.
23. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, Riemann D. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. Sleep Med Rev. 2014;18(3):195-213.
24. European Medicines Agency (EMA). QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR - Product information. Stand der Information: Juni 2023. 2023.
25. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA) OCoEO, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. Guidance for Industry. Draft Guidance. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/149994/download>. [Zugriff am: 22.01.2024]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Pembrolizumab (D-653). 2021.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V - hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-502). 2020.
28. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. Daridorexant (ACT-541468) Sleep Diary Evidence Dossier. Indication: Treatment of Insomnia. Document Number: D-21.017. 2021.
29. Phillips-Beyer A, Kawata A, Kleinman L, Flamion B. 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. 2022;45(Supplement_1):A203-A.

30. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. IDSIQ Evidence Dossier. The Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire. Document Number: D-20.104. 11 December 2020. 2020.
31. Hudgens S, Phillips-Beyer A, Newton L, Seboek Kinter D, Benes H. Development and Validation of the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ). *Patient*. 2021;14(2):249-68.
32. Phillips-Beyer A, Kawata AK, Kleinman L, Kinter DS. Meaningful Within-Patient Change on the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ): Analysis of Phase III Clinical Trial Data of Daridorexant. *Pharmaceut Med*. 2023;37(4):291-303.
33. Evidera. PATient Preferences StUdy in InSomnia (PAUSe) Study Report. EVM-22357. Version 5.0. 2020.
34. Heidenreich S, Ross M, Chua GN, Seboek Kinter D, Phillips-Beyer A. Preferences of patients for benefits and risks of insomnia medications using data elicited during two phase III clinical trials. *Sleep*. 2022;45(11).
35. Evidera. PAUSe 2.0: Discrete Choice Experiment Among Panel Subjects with Insomnia. Study Report EVM-22357-09. 2023.
36. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307.
37. Dieck A, Morin CM, Backhaus J. A German version of the Insomnia Severity Index. *Somnologie*. 2018;22(1):27-35.
38. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8.
39. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL, Morin CM. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287-302.
40. Natale V, Léger D, Bayon V, Erbacci A, Tonetti L, Fabbri M, Martoni M. The consensus sleep diary: quantitative criteria for primary insomnia diagnosis. *Psychosom Med*. 2015;77(4):413-8.
41. Maich KHG, Lachowski AM, Carney CE. Psychometric Properties of the Consensus Sleep Diary in Those With Insomnia Disorder. *Behav Sleep Med*. 2018;16(2):117-34.
42. Evidera. Content Validation of the Sleep Diary Questionnaire (SDQ) in Insomnia Patients. Study Report. EVA-23805. Version 1.0. 2019.
43. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5. 2016.
44. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting - Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited Reporting. 1995.
45. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®). Leitfaden MedDRA Version 25.0. 2022. Verfügbar unter: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_25_0_German.pdf. [Zugriff am: 18.01.2024]
46. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 2019.

47. Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, Mayleben D, Seboek Kinter D, Pain S, Hedner J. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. *Ann Neurol.* 2020;87(3):347-56.
48. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol.* 2022;21(2):125-39.
49. Fietze I, Bassetti CLA, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging.* 2022;39(10):795-810.
50. Di Marco T, Scammell TE, Meinel M, Seboek Kinter D, Datta AN, Zammit G, Dauvilliers Y. Number, Duration, and Distribution of Wake Bouts in Patients with Insomnia Disorder: Effect of Daridorexant and Zolpidem. *CNS Drugs.* 2023;37(7):639-53.
51. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs.* 2023;37(1):93-106.
52. clinicalTrials.gov. NCT03545191: Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03545191>. [Zugriff am: 18.01.2024]
53. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2017-004642-20: 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. 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004642-20/DE>. [Zugriff am: 18.01.2024]
54. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2017-004642-20-DE: Study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects suffering from difficulties to sleep. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004642-20-DE>. [Zugriff am: 18.01.2024]
55. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2017-004644-38-DK: Study to assess the long term safety and tolerability of ACT-541468 in adult and elderly subjects suffering from difficulties to sleep. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004644-38-DK>. [Zugriff am: 22.01.2024]
56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT03545191: Study to Assess the Efficacy and Safety of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects With Insomnia Disorder. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03545191>. [Zugriff am: 18.01.2024]
57. clinicalTrials.gov. NCT03679884: Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of ACT-541468 (Daridorexant) in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep. 2022. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679884>. [Zugriff am: 18.01.2024]
58. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2017-004644-38: 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. 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004644-38/results>. [Zugriff am: 18.01.2024]
59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT03679884: Study to Assess the Long Term Safety and Tolerability of ACT-541468 in Adult and Elderly Subjects Suffering From Difficulties to Sleep. 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679884>. [Zugriff am: 18.01.2024]
60. clinicalTrials.gov. NCT02839200: Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult Subjects With Insomnia Disorder. 2020. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02839200>. [Zugriff am: 18.01.2024]
61. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2016-000826-21: 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. 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000826-21/results>. [Zugriff am: 18.01.2024]
62. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02839200: Efficacy and Safety of ACT-541468 in Adult Subjects With Insomnia Disorder. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839200>. [Zugriff am: 18.01.2024]
63. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). JPRN-jRCT2031200452: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Phase III Clinical Study to Investigate the Efficacy and Safety of ACT-541468 in Patients with Insomnia Disorder. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200452>. [Zugriff am: 18.01.2024]
64. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daridorexant (QUVIVIQ®) Modul 1. 2022.
65. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daridorexant (QUVIVIQ®) Modul 3 A. Chronische Insomnische Störung (Behandlung 28 Tage). 2022.
66. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daridorexant (QUVIVIQ®) Modul 4 A. Chronische Insomnische Störung (Behandlung 28 Tage). 2022.
67. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. 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. 2020.
68. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2017-004642-20-DK: Study to assess the efficacy and safety of ACT-541468 in adult and elderly subjects suffering from difficulties to sleep. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-004642-20-DK>. [Zugriff am: 22.01.2024]
69. Anonymous. Correction to Lancet Neurol 2022; 21: 125-39. Lancet Neurol. 2022;21(3):e3.
70. Anonymous. Correction to Lancet Neurol 2022; 21: 125-39. Lancet Neurol. 2022;21(6):e6.

71. Idorsia Pharmaceuticals Ltd. 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. 2021.
72. Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH. KVT-I Vorbehandlung. Data on File. 2024.
73. American Academy of Sleep Medicine (AASM). Practice Guidelines. 2023. Verfügbar unter: <https://aasm.org/clinical-resources/practice-standards/practice-guidelines/>. [Zugriff am: 22.01.2024]
74. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Patientenratgeber der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): Die Untersuchung im Schlaflabor. 2021. Verfügbar unter: https://www.dgsm.de/fileadmin/patienteninformationen/ratgeber_schlafstoerungen/2021-08-31_Die_Untersuchung_im_Schlaflabor.pdf. [Zugriff am: 17.01.2024]
75. Riemann D, Benz F, Dressle RJ, Espie CA, Johann AF, Blanken TF, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *J Sleep Res.* 2022;31(4):e13604.
76. Moul D, Pilkonis P, Miewald J, Carey T, Buysse D. Preliminary study of the test-retest reliability and concurrent validities of the Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS). *Sleep.* 2002;25:A246-A7.
77. European Medicines Agency (EMA). QUVIVIQ (Daridorexant): EPAR - Medicine overview. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/quviviq-epar-medicine-overview_en.pdf. [Zugriff am: 22.01.2024]
78. Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics.* 1997;53(3):983-97.

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 ²²] – 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

²² 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**Embase**

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 December 01	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 July 12	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Daridorexant* or "ACT-541468" or ACT541468 or "ACT 541468" or "C23H23CIN6O2" or QUVIVIQ).mp	201
2	exp daridorexant/	172
3	1 or 2	201
4	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp	2309761
5	3 and 4	97

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 01, 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2023	
Zeitsegment	1946 to December 01, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Daridorexant* OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23CIN6O2" OR QUVIVIQ).mp	79
2	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1159438
3	1 and 2	37

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2023	
Zeitsegment	October 2023	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Daridorexant* OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23CIN6O2" OR QUVIVIQ).mp	107

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**ClinicalTrials.gov (CT.gov)**

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	04.12.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23CIN6O2" OR QUVIVIQ
	Other terms	
Treffer	34	

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.12.2023
Suchstrategie	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23CIN6O2" OR QUVIVIQ
Treffer	6

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	04.12.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	
	Intervention:	Daridorexant OR Daridorexantum OR Daridorexanthydrochlorid OR Daridorexanthydrochloride OR "Daridorexant hydrochloride" OR "ACT-541468" OR ACT541468 OR "ACT 541468" OR "C23H23CIN6O2" OR QUVIVIQ
	Recruitment status:	All
Treffer	46	

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

Nicht zutreffend.

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 Registereinträge 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	34	31 (Nr. 1 – 31)	3
EU-CTR	6	3 (Nr. 32 – 34)	3
ICTRP	46	39 (Nr. 35 – 73)	7
Summe	86	73	13

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02526888	A Single-center, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study to Investigate the Effect of Multiple-dose Diltiazem on the Pharmacokinetics of a Single Dose of 25 mg ACT-541468 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526888	A1 andere Population
2.	NCT02571855	Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-541468: Part A: Multiple-ascending Doses in Healthy Young Adults After Morning Administration Part B: Single-ascending Doses in Healthy Elderly Subjects After Morning Administration Part C: Repeated Doses in Both Healthy Young Adults and Elderly Subjects After Evening Administration. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02571855	A1 andere Population
3.	NCT02841709	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 With Insomnia Disorder. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02841709	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02919319	Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Ascending Dose Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Absolute Bioavailability, Mass Balance, and Metabolism of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02919319	A1 andere Population
5.	NCT03017495	A Single-center, Open-label Study to Investigate the Food Effect on the Pharmacokinetics of ACT-541468 and the Effect of Single- and Multiple-dose ACT-541468 on the Pharmacokinetics of Midazolam and Its Metabolite 1-Hydroxymidazolam in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017495	A5 anderer Studientyp
6.	NCT03101189	A Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single- and Multiple-dose ACT-541468 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03101189	A1 andere Population
7.	NCT03339752	A Single-center, Open-label, One-sequence, Two-treatment Study to Investigate the Effect of ACT-541468 at Steady State on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03339752	A5 anderer Studientyp
8.	NCT03575104	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575104	A2 andere Intervention
9.	NCT03609775	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Double-dummy, Four-way Crossover Study to Investigate the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Ethanol in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609775	A1 andere Population
10.	NCT03646864	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study to Investigate the Effects of ACT-541468 on Nighttime Respiratory Function in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03646864	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT03657355	Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, 6-way Cross-over Study to Evaluate the Abuse Potential of Single, Oral Doses of ACT-541468 in Healthy Recreational Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03657355	A1 andere Population
12.	NCT03713242	A Single-center, Open-label, Single-dose, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Subjects With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713242	A5 anderer Studientyp
13.	NCT03765294	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study to Investigate the Effects of ACT-541468 on Nighttime Respiratory Function in Patients With Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03765294	A1 andere Population
14.	NCT03799978	A Single-center, Open-label, Randomized, Two Way Crossover Study to Investigate the Food Effect on the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03799978	A1 andere Population
15.	NCT03892902	A Single-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, 4-way Cross-over Study to Assess Next-day Driving Performance Following Single and Multiple Evening Administrations of ACT-541468 in Middle-aged and Elderly Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03892902	A1 andere Population
16.	NCT03907215	A Single-center, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled, Sequential Design Phase 1 Study With the Inclusion of Two Double-blind Nested Crossover Parts to Investigate the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Citalopram in Healthy Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03907215	A1 andere Population
17.	NCT04024332	A Single-center, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Subjects With Severe Renal Impairment Compared to Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04024332	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	NCT04250506	A Single-center, Randomized, Double-blind, Placebo- and Moxifloxacin-controlled, Phase 1 Study to Assess the Effect of Single Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Daridorexant on the QT Interval Duration in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250506	A1 andere Population
19.	NCT04390334	Single-center, Randomized, Open-label Study to Investigate the Effect of Single-dose Famotidine and Multiple-dose Efavirenz on the Pharmacokinetics of Daridorexant in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390334	A1 andere Population
20.	NCT05422612	A Phase 2, Multi-center, Multi-arm, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Platform Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Potential Pharmacotherapeutic Interventions in Active-Duty Service Members and Veterans With PTSD. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05422612	A1 andere Population
21.	NCT05423717	Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography, Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Multiple-dose Oral Administration of Daridorexant in Pediatric Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05423717	A1 andere Population
22.	NCT05458193	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study to Investigate the Effects of Daridorexant on Nighttime Respiratory Function and Sleep in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05458193	A1 andere Population
23.	NCT05480475	A Single-center, Open-label, Three-period, Fixed-sequence Design Study to Investigate the Effect of Daridorexant on the Pharmacokinetics of Dabigatran and Rosuvastatin in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05480475	A1 andere Population
24.	NCT05480488	A Single-center, Open-label Study to Investigate the Effect of Single- and Multiple-dose Daridorexant on the Pharmacokinetics of Midazolam and Its Metabolite 1-hydroxymidazolam, and the Effect of Single-dose Daridorexant on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05480488	
25.	NCT05597020	A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 2-way Cross-over Post Approval Study to Investigate the Efficacy of Daridorexant in Subjects With Insomnia and Comorbid Nocturia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05597020	A7 anderer Publikationstyp
26.	NCT05632393	A Prospective, Open-label, Single-dose Phase 1 Study to Measure Daridorexant in Breast Milk of Healthy Lactating Women. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05632393	A5 anderer Studientyp
27.	NCT05702177	Single-center, Randomized, Double-blind, Single-dose, 3-way Crossover Study to Compare the Effects of Daridorexant and Placebo on Postural Stability, the Auditory Awakening Threshold, and Cognitive Function in the Middle-of-the-night Following Evening Administration to Healthy Adult and Elderly Subjects. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05702177	A1 andere Population
28.	NCT05877222	A Single-center, Open-label, Randomized, Crossover Phase 1 Trial to Investigate Bioequivalence Between 5 × 10 mg Tablets and 2 × 25 mg Tablets of Daridorexant in Healthy Male and Female Japanese Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05877222	A1 andere Population
29.	NCT05924425	Daridorexant to Treat Insomnia in Patients With Mild Cognitive Impairment and Mild to Moderate Alzheimer Disease. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05924425	A7 anderer Publikationstyp
30.	NCT05948540	A Phase 2, Multi-center, Multi-arm, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Platform Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Potential Pharmacotherapeutic Interventions in Active-Duty Service Members and Veterans With PTSD. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05948540	A1 andere Population
31.	NCT06010693	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Clinical Study to Investigate the Efficacy and Safety of 50 mg Daridorexant in Adult and Elderly Chinese Patients With Insomnia Disorder. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06010693	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
32.	2016-000827-16	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 with insomnia disorder. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000827-16	A2 andere Intervention
33.	2017-004643-20	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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004643-20	A2 andere Intervention
34.	2021-003867-87	Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography, Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Multiple-dose Oral Administration of Daridorexant in Pediatric Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003867-87	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
35.	NCT02526888	A Single-center, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study to Investigate the Effect of Multiple-dose Diltiazem on the Pharmacokinetics of a Single Dose of 25 mg ACT-541468 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526888	A1 andere Population
36.	NCT02571855	Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-541468: Part A: Multiple-ascending Doses in Healthy Young Adults After Morning Administration Part B: Single-ascending Doses in Healthy Elderly Subjects After Morning Administration Part C: Repeated Doses in Both Healthy Young Adults and Elderly Subjects After Evening Administration. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571855	A1 andere Population
37.	EUCTR2016-000827-16-DE	Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, 5-period, 5-treatment crossover, polysomnography dose-response study to assess the	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		efficacy and safety of ACT-541468 in elderly subjects with insomnia disorder. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000827-16-DE	
38.	NCT02919319	Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Single Ascending Dose Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Absolute Bioavailability, Mass Balance, and Metabolism of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919319	A1 andere Population
39.	NCT03017495	A Single-center, Open-label Study to Investigate the Food Effect on the Pharmacokinetics of ACT-541468 and the Effect of Single- and Multiple-dose ACT-541468 on the Pharmacokinetics of Midazolam and Its Metabolite 1-Hydroxymidazolam in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017495	A5 anderer Studientyp
40.	NCT03101189	A Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single- and Multiple-dose ACT-541468 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101189	A1 andere Population
41.	NCT03339752	A Single-center, Open-label, One-sequence, Two-treatment Study to Investigate the Effect of ACT-541468 at Steady State on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339752	A5 anderer Studientyp
42.	NCT03575104	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575104	A2 andere Intervention
43.	NCT03609775	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Double-dummy, Four-way Crossover Study to Investigate the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Ethanol in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609775	
44.	NCT03646864	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study to Investigate the Effects of ACT-541468 on Nighttime Respiratory Function in Patients With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646864	A1 andere Population
45.	NCT03657355	Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, 6-way Cross-over Study to Evaluate the Abuse Potential of Single, Oral Doses of ACT-541468 in Healthy Recreational Drug Users. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03657355	A1 andere Population
46.	NCT03713242	A Single-center, Open-label, Single-dose, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Subjects With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03713242	A5 anderer Studientyp
47.	NCT03765294	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study to Investigate the Effects of ACT-541468 on Nighttime Respiratory Function in Patients With Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765294	A1 andere Population
48.	NCT03799978	A Single-center, Open-label, Randomized, Two Way Crossover Study to Investigate the Food Effect on the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799978	A1 andere Population
49.	NCT03892902	A Single-center, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo- and Active-controlled, 4-way Cross-over Study to Assess Next-day Driving Performance Following Single and Multiple Evening Administrations of ACT-541468 in Middle-aged and Elderly Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03892902	A1 andere Population
50.	NCT03907215	A Single-center, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled, Sequential Design Phase 1 Study With the	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Inclusion of Two Double-blind Nested Crossover Parts to Investigate the Drug-drug Interactions Between ACT-541468 and Citalopram in Healthy Male and Female Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03907215	
51.	NCT04024332	A Single-center, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of ACT-541468 in Subjects With Severe Renal Impairment Compared to Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04024332	A5 anderer Studientyp
52.	NCT04250506	A Single-center, Randomized, Double-blind, Placebo- and Moxifloxacin-controlled, Phase 1 Study to Assess the Effect of Single Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Daridorexant on the QT Interval Duration in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04250506	A1 andere Population
53.	NCT04390334	Single-center, Randomized, Open-label Study to Investigate the Effect of Single-dose Famotidine and Multiple-dose Efavirenz on the Pharmacokinetics of Daridorexant in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04390334	A1 andere Population
54.	NCT05422612	A Phase 2, Multi-center, Multi-arm, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Platform Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Potential Pharmacotherapeutic Interventions in Active-Duty Service Members and Veterans With PTSD. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05422612	A1 andere Population
55.	NCT05423717	Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography, Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Multiple-dose Oral Administration of Daridorexant in Pediatric Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05423717	A1 andere Population
56.	NCT05458193	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study to Investigate the Effects of Daridorexant on Nighttime Respiratory Function and Sleep in Patients	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With Severe Obstructive Sleep Apnea. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458193	
57.	NCT05480475	A Single-center, Open-label, Three-period, Fixed-sequence Design Study to Investigate the Effect of Daridorexant on the Pharmacokinetics of Dabigatran and Rosuvastatin in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05480475	A1 andere Population
58.	NCT05480488	A Single-center, Open-label Study to Investigate the Effect of Single- and Multiple-dose Daridorexant on the Pharmacokinetics of Midazolam and Its Metabolite 1-hydroxymidazolam, and the Effect of Single-dose Daridorexant on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05480488	A1 andere Population
59.	NCT05597020	A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 2-way Cross-over Post Approval Study to Investigate the Efficacy of Daridorexant in Subjects With Insomnia and Comorbid Nocturia. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05597020	A7 anderer Publikationstyp
60.	NCT05632393	A Prospective, Open-label, Single-dose Phase 1 Study to Measure Daridorexant in Breast Milk of Healthy Lactating Women. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05632393	A5 anderer Studientyp
61.	NCT05702177	Single-center, Randomized, Double-blind, Single-dose, 3-way Crossover Study to Compare the Effects of Daridorexant and Placebo on Postural Stability, the Auditory Awakening Threshold, and Cognitive Function in the Middle-of-the-night Following Evening Administration to Healthy Adult and Elderly Subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05702177	A1 andere Population
62.	NCT05877222	A Single-center, Open-label, Randomized, Crossover Phase 1 Trial to Investigate Bioequivalence Between 5 × 10 mg Tablets and 2 × 25 mg Tablets of Daridorexant in Healthy Male and Female Japanese Participants. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877222	
63.	NCT05924425	Daridorexant to Treat Insomnia in Patients With Mild Cognitive Impairment and Mild to Moderate Alzheimer Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05924425	A7 anderer Publikationstyp
64.	NCT05948540	A Phase 2, Multi-center, Multi-arm, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Platform Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Potential Pharmacotherapeutic Interventions in Active-Duty Service Members and Veterans With PTSD. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05948540	A1 andere Population
65.	NCT06010693	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Clinical Study to Investigate the Efficacy and Safety of 50 mg Daridorexant in Adult and Elderly Chinese Patients With Insomnia Disorder.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06010693	A7 anderer Publikationstyp
66.	EUCTR2021-003867-87-BE	Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography, Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Multiple-dose Oral Administration of Daridorexant in Pediatric Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003867-87-BE	A1 andere Population
67.	EUCTR2021-003867-87-DE	Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Polysomnography, Dose-finding Study Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Multiple-dose Oral Administration of Daridorexant in Pediatric Subjects Aged 10 to < 18 Years With Insomnia Disorder. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003867-87-DE	A1 andere Population
68.	CTIS2023-503301-10-00	Daridorexant to treat insomnia in patients with mild cognitive impairment and mild to moderate Alzheimer disease. - RECHMPL22_0529. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503301-10-00	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
69.	EUCTR2021-006226-49-PT	Efficacy and safety of NNC6019-0001 at two dose levels in participants with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR CM). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006226-49-PT	A1 andere Population
70.	JPRN-jRCT2071220009	Open-label, randomized, crossover phase 1 study to investigate bioequivalence between 2 x 25 mg tablet and 1 x 50 mg tablet of daridorexant in healthy adult male Japanese subjects. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071220009	A1 andere Population
71.	JPRN-jRCT2080224596	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4-period, 4-treatment crossover polysomnography study to investigate the efficacy and safety of ACT-541468 in Japanese patients with insomnia disorder. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224596	A2 andere Intervention
72.	JPRN-jRCT2080225348	A Multi-centre, Randomized, Open label, Long-term Study To Investigate Safety of ACT-541468 in Patients with Insomnia Disorder. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225348	A3 andere Vergleichstherapie
73.	NCT03686995	A Single-center, Open-label, Single-dose, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK) of ACT-541468 in Subjects With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment (HI).. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.12.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03686995	A1 andere Population

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 4-100 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 4-100 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A301

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Studienziel</p> <p>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 Insomnie.</p> <p>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 Insomnie.</p> <p>Ein weiteres Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Daridorexant bei Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnie während der Behandlung und nach Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden lediglich die Studienergebnisse für die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant berichtet.</p> <p>Hypothese</p> <p>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.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurde an 51 Standorten in sieben Ländern durchgeführt. Erwachsene (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit Chronischer Insomnie wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert, um entweder 25 mg^b oder 50 mg Daridorexant oder Best-Supportive-Care (Placebo) jeden Abend drei 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 Prüfarzte und das Personal des Prüfzentrums waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet.</p> <p>Die primären Endpunkte waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaf latenz (LPS) im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mittels Polysomnographie, in den Monaten 1 und 3.</p> <p>Die sekundären Endpunkte waren die Veränderung der empfundenen Gesamtschlafdauer (sTST), der Gesamtschlafdauer (TST) und dem Schläfrigkeitwert des Fragebogens zu Insomnie, Symptomen und Auswirkungen am</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tag (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ) in den Monaten 1 und 3. Die Wirksamkeit wurde bei allen nach dem Zufallsprinzip zugewiesenen Teilnehmern und die Sicherheit bei allen Teilnehmern, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten, analysiert. Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov (NCT03545191) und EU-CTR (2017-004642-20) registriert.</p> <p>Das Studienprotokoll umfasste eine Hauptstudie und eine Teilstudie zu den Patientenpräferenzen (PAUSE).</p> <p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1)</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmende</p> <p>Verblindung: Doppelblind</p> <p>Studienhorizont: Screening (20-31 Tage), Behandlungsphase (84 Tage), Sicherheitsnachbeobachtungsphase (30 Tage)</p> <p>Design: Parallel, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 2 (Global; 19.04.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein-/Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> - 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): <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde eine Sicherheitsbeobachtung nach zwei Monaten Behandlung (Visite 7) hinzugefügt, da die Behandlung mit dem Arzneimittel in den Phase-II-Studien maximal einen Monat lang untersucht worden war. • Erfordernis der Empfängnisverhütung: <ul style="list-style-type: none"> - Das Protokoll entsprach den Empfehlungen der Heads of Medicines Agencies Clinical

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Trial Facilitation Group für die Verwendung einer akzeptablen Verhütungsmethode.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbotene begleitende Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Die folgende Aktivität wurde hinzugefügt: Autofahren oder Tätigkeiten, die das Bedienen von 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 (UE): <ul style="list-style-type: none"> - Die Kategorien der unerwünschten Ereignisse von Besonderem Interesse (AESI) 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. <p>Amendment 3 (Global; 30.07.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Bei Visite 1 beurteilte Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung vor einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für die Studie erforderlichen Vorgang.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre. 3. Chronische Insomnische Störung gemäß den DSM-5[®]- Kriterien wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> a. Die vorherrschende Beschwerde war die Unzufriedenheit mit der Schlafquantität oder -qualität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome: <ol style="list-style-type: none"> i. Schwierigkeiten, den Schlaf einzuleiten. ii. Schwierigkeiten, den Schlaf aufrechtzuerhalten, gekennzeichnet durch häufiges Aufwachen oder Probleme beim Wiedereinschlafen nach dem Aufwachen. iii. Fröhorgendliches Aufwachen mit Unfähigkeit, wieder einzuschlafen. b. Die Insomnie verursachte eine klinisch signifikante Belastung oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen, schulischen, akademischen, verhaltensbezogenen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen. c. Die Schlafschwierigkeiten traten trotz ausreichender Schlafgelegenheiten auf. d. 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. e. Die Insomnie war nicht auf die physiologischen Wirkungen einer Substanz zurückzuführen (z. B. Arzneimittelmissbrauch, Medikamente). f. Nebeneinander bestehende psychische Störungen und medizinische Erkrankungen erklärten nicht ausreichend die vorherrschenden Beschwerden der Insomnie. g. Nach eigenen Angaben mindestens drei Nächte pro Woche und mindestens drei Monate lang vor der Visite 1 <ol style="list-style-type: none"> i. ≥ 30 Minuten zum Einschlafen ii. Aufwachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">iii. $sTST \leq 6,5$ h.</p> <p>4. ISI-Wert ≥ 15.</p> <p>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.</p> <p>Bei Visite 3 beurteilte Kriterien:</p> <p>6. Erfüllung aller folgenden Schlafparameter in mindestens drei von sieben Nächten, wie im SDQ zwischen Visite 2 und 3 angegeben:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. ≥ 30 Minuten zum Einschlafen</p> <p style="margin-left: 20px;">b. Aufwachzeit während des Schlafs ≥ 30 Minuten</p> <p style="margin-left: 20px;">c. $sTST \leq 6,5$ h.</p> <p>7. Gewöhnliche Schlafenszeit zwischen 21:30 und 00:30 Uhr, wie zwischen den Visiten 2 und 3 im SDQ angegeben.</p> <p>8. Regelmäßige Schlafenszeit zwischen 6 und 9 Uhr, wie zwischen den Visiten 2 und 3 im SDQ angegeben.</p> <p>9. Erfüllung aller folgenden Schlafparameter in den zwei Polysomnographie (PSG)-Nächten bei Visite 3:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. Mittlere LPS ≥ 20 Minuten (wobei keine der beiden Nächte < 15 Minuten war)</p> <p style="margin-left: 20px;">b. Mittlere WASO ≥ 30 Minuten (wobei keine der beiden Nächte < 20 Minuten war)</p> <p style="margin-left: 20px;">c. Mittlere TST < 420 Minuten</p> <p>Bei Visite 1, 2 und 4 beurteilte Kriterien:</p> <p>10. Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde Folgendes verlangt:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. Negativer Serumschwangerschaftstest (Visite 1).</p> <p style="margin-left: 20px;">b. Negativer Urin-Schwangerschaftstest (Visite 2, Visite 4).</p> <p style="margin-left: 20px;">c. Zustimmung zur Anwendung des im Protokoll vorgeschriebenen Verhütungsplans ab dem Screening bis mindestens 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Bei Visite 1 beurteilte Kriterien:</p> <p>1. Body-Mass-Index (BMI) unter 18,5 oder über 40,0 kg/m^2.</p> <p>2. Lebenslange Vorgeschichte von schlafbezogenen Atmungsstörungen, einschließlich chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Schlafapnoe.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gesamten Studie fortzusetzen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Selbst angegebenes, übliches Tagesschlafverhalten \geq eine Stunde pro Tag und \geq drei 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 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Kriterien, die beim PSG-Visite zwischen Visite 1 und 2 bewertet wurden:</p> <p>18. Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal (PLMAI) $\geq 15/h$ (bewertet in der ersten PSG-Nacht), Restless-Legs-Syndrom, zirkadiane Rhythmusstörung, REM-Verhaltensstörung oder Narkolepsie.</p> <p>19. Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 15/h$ gemäß den Kriterien der AASM oder Ereignis in Verbindung mit SpO₂ $< 80\%$, wie in der ersten PSG-Nacht bewertet.</p> <p>Bei Visite 1 und 3 beurteilte Kriterien:</p> <p>20. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2 \times$ obere Grenze des Normalbereichs (ULN) und/oder direktes Bilirubin $> 1,5 \times$</p> <p>21. ULN. Schwere Niereninsuffizienz: bekannt oder definiert als geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² gemäß der 4-Variablen-Formel zur Modifikation der Diät bei Nierenerkrankungen.</p> <p>22. Hämatologische oder biochemische Testergebnisse, die nach dem Urteil des Prüfers in einem klinisch relevanten Ausmaß vom Normalbereich abweichen.</p> <p>23. Jede der folgenden Bedingungen, die mit EKG-Anomalien verbunden sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 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. b. Zusätzliche Risikofaktoren für Torsade de pointes in der Vorgeschichte (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, familiäres Auftreten des Long-QT- Syndroms).</p> <p>c. EKG mit klinisch signifikanter AV-Überleitungsstörung (z. B. AV-Block zweiten oder dritten Grades), Sick-Sinus-Syndrom, Bradykardie (Ruhepuls < 40 bpm),</p> <p>d. oder akzessorisches Bündel (z. B. Wolff-Parkinson- White).</p> <p>Bei Visite 1, 2, 3 und 4 beurteilte Kriterien:</p> <p>24. Jede der folgenden Gegebenheiten im Zusammenhang mit Suizidalität:</p> <p>a. 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".</p> <p>b. Suizidversuch in der Vergangenheit im Abschnitt "Suizidales Verhalten" der Lebenszeitversion des C-SSRS[®] (Visite 1).</p> <p>Kriterien bewertet bei Visite 1, PSG-Visite zwischen Visite 1 und 2 und Visite 2, 3 und 4:</p> <p>25. Für weibliche Studienteilnehmer: schwanger, in der Stillzeit oder mit der Absicht, während der voraussichtlichen Dauer der Studie schwanger zu werden.</p> <p>26. Positiver Urin-Drogentest (auf Benzodiazepine, Barbiturate, Cannabinoide, Opiate, Amphetamine, Phencyclidin oder Kokain) oder Vorhandensein von Alkohol im ausgeatmeten Atem, wie durch einen Atemalkoholtest nachgewiesen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.	<p>Interventionen</p> <p>Die Studienteilnehmenden wurden nach einem 1:1:1 Randomisierungsschema einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daridorexant (ACT-541468): 25 mg^b • Daridorexant (ACT-541468): 50 mg • Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daridorexant (ACT-541468) oder ein entsprechendes Placebo wurden als Tabletten einmal täglich am Abend während der doppelverblindeten 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 (\pm fünf 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.</p> <p>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.</p> <p>Dosisanpassungen der Studienbehandlung waren nicht zulässig.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO) und die Einschlaf latenz (LPS).</p> <p>Objektive Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Morbidität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WASO-Wertes (Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn) von der Baseline [(baseline Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] bis nach vier Wochen [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 6]. WASO war definiert als die Zeit, die nach Beginn des Dauerschlafs als wach gewertet wurde (Beginnend von den ersten 20 Epochen [d. h. zehn 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]. <p>Objektive Einschlaf latenz (Morbidität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der LPS (Einschlaf latenz) von der Baseline [Baseline war der Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 3] bis nach vier Wochen [Mittelwert der zwei PSG-Nächte bei Visite 6]. LPS war definiert als die Zeit vom Beginn der Aufzeichnung bis zum Beginn der ersten zusammenhängenden 20 Epochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(d. h. zehn Minuten), die als nicht wach gewertet wurden, d. h. Epochen, die entweder als S1, S2, SWS oder REM gewertet wurden, wie durch PSG bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der LPS 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]. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die empfundene Gesamtschlafdauer (sTST) und Bewertung nach IDSIQ.</p> <p>Subjektive Gesamtschlafdauer (Morbidität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 vier Wochen [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den sieben 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?“ (“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 sieben 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]. <p>Subjektive IDSIQ-Werte (Morbidität):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des IDSIQ-Wertes für den Bereich Schläfrigkeit von der Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] bis nach vier Wochen [Mittelwert basierend auf den IDSIQ-Einträgen, die in den sieben 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des IDSIQ-Wertes für den Bereich Schläfrigkeit von der Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den sieben 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]. <p>Andere Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den sieben 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 sieben 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-Frage angegeben hat: „Wie lange dauerten diese Wachphasen insgesamt?“ („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 sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 [Mittelwert basierend auf den SDQ-Einträgen, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visite 6 zu Hause durchgeführt wurden] und 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]. 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?“ („How long did it take you to fall asleep?“).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der IDSIQ-Werte von Baseline [Mittelwert auf der Grundlage der IDSIQ-Screening-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht bei Visite 3 eingetragen wurden] zu Monat 1 [Mittelwert basierend auf den IDSIQ-Einträgen, die in den sieben 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 sieben 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. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 des SDQ. • Veränderung der TST-Dauer [Gesamtschlafdauer] in jedem Schlafstadium von Baseline [Baseline war der Mittelwert der 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 $100 \times [\text{TST} / \text{Zeit im Bett}]$). • 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. <p>Pharmakokinetische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daridorexant-Plasmakonzentrationen, gemessen neun bis zehn Stunden nach Verabreichung der Dosis (am Morgennach der zweiten PSG-Nacht bei Visite 6 und 8)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder bei übermäßiger Schläfrigkeit nach Einschätzung des Prüfers.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) bis zu 30 Tage nach der doppelverblindeten Studienbehandlung, bis zum Abbruch der Behandlung oder bis zur Aufnahme in die Erweiterungsstudie. • SUE bis zu 30 Tage nach Absetzen der doppelverblindeten Studienbehandlung oder bis zur Aufnahme in die der langfristigen Fortsetzungsstudie. • UE, die zum vorzeitigen Abbruch der doppelverblindeten Studienbehandlung führten. • AESI nach Beurteilung durch den unabhängigen Sicherheitsausschuss (ISB): <ul style="list-style-type: none"> ○ Narkolepsie-artige Symptome Kategorien im Zusammenhang mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermäßiger Tagesschläfrigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) ▪ Komplexes Schlafverhalten, einschließlich Halluzinationen/Schlaf lähmung ▪ 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 doppelverblindeten 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 doppelverblindeten 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 doppelverblindeter 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 doppelverblindeten Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Visite 8, zweiter Morgen) bis zum Auslaufen des Placebos (Visite 9 und Visite 10) sowie des Auftretens relevanter UE und ausgeprägter EKG-Anomalien in Verbindung mit Entzugssymptomen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). ○ Wert für morgendliche Schläfrigkeit auf der VAS (Baseline definiert als Mittelwert auf der Grundlage der SDQ-Einträge, die in den sieben 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 sieben 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 sieben 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 sieben 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 sieben 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 sieben 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für WASO, LPS und sTST wurde der Unterschied zu Placebo in der mittleren Veränderung von Baseline zu Monat 1 und Monat 3 (\pm die angenommene Standardabweichung [SD] pro Behandlungsgruppe) mit 15 (\pm 40) Minuten, 15 (\pm 40) Minuten bzw. 20 (\pm 54) Minuten angenommen (basierend auf Phase-II-Daten der Studien AC-078A201 und AC-078A202). Die entsprechende Effektgröße (Mittelwert/SD) betrug etwa 0,37.</p> <p>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 (\pm die angenommene SD pro Behandlungsgruppe) mit 5 (\pm 5) angenommen (basierend auf Daten der Studie AC-078A203). Die entsprechende Effektgröße (Mittelwert/SD) betrug ungefähr 1.</p> <p>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.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen</p> <p>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.</p> <p>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 unabhängigen statistischem Analysezentrum (Independent Statistical Analysis Centre, ISAC) für den unverblindeten Teil bereitgestellt. Die Daten der verblindeten klinischen Studienteilnehmenden für die Prüfung durch den ISB wurden vom Sponsor zur Verfügung gestellt.</p> <p>Vorzeitiger Studienausschluss oder Studienabbruch</p> <p>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. UE, mangelnde Wirksamkeit).</p> <p>Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung oder die Studie aus irgendeinem Grund vorzeitig abbrachen, wurden nicht ersetzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studienteilnehmenden hatten das Recht, die Studienbehandlung jederzeit ohne Angabe von Gründen vorzeitig abbrechen, indem sie nur die Studienbehandlung abbrechen 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.</p> <p>Die ärztlichen Fachpersonen brachen die Studienbehandlung für bestimmte Studienteilnehmende ab, wenn sie insgesamt zu der Auffassung gelangten, dass eine weitere Verabreichung dem Wohl der Studienteilnehmenden zuwiderlaufen würde.</p> <p>Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen, 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 doppelverblindeten Studienmedikation zur Sicherheitsbeurteilung zurückzukehren (Anmerkung: Restbeurteilungen am nächsten Morgen wurden nur durchgeführt, wenn die Studienteilnehmenden innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Einnahme des doppelverblindeten 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 (+ sieben Tage) nach Visite 8.</p> <p>Studienteilnehmende, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen und ihre Zustimmung zur Teilnahme an weiteren Studienuntersuchungen zurückzogen, wurden als aus der Studie ausgeschieden betrachtet.</p> <p>Bei jeder Visite bewertete die ärztliche Fachperson bei Anzeichen von UE, 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.</p> <p>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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weibliche Studienteilnehmerinnen, die während der Studie schwanger werden wollten, mussten das Studienmedikament absetzen und mindestens einen Monat lang verhüten.</p> <p>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.</p> <p>Studienteilnehmende galten als "Lost-to-follow-up", wenn alle Versuche, mit der Person zu kommunizieren, fehlgeschlagen waren, einschließlich mindestens dreier Telefonanrufe und eines Einschreibens. Alle Versuche, mit der/dem Studienteilnehmenden Kontakt aufzunehmen, wurden dokumentiert, und die Informationen über den Verlust der Nachbeobachtung wurden in das eCRF eingegeben.</p> <p>Der Grund für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie (sofern bekannt) wurde in das eCRF eingetragen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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-System wies die Nummer der Behandlungswalze zu, die mit dem auf der Randomisierungsliste angegebenen Studienarm 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.
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?	<p>Verblindung in der Einlauf- (Run-In) und Auslaufphase (Run-Out)</p> <p>Während der Placebo-Ein- und Auslaufphase wurde die Placebobehandlung einfach verblindet verabreicht.</p> <p>Es war nicht zulässig, die Studienteilnehmenden über den Wechsel der Behandlung am Ende der Placebo-Einlaufphase und zu Beginn der Placebo-Auslaufphase zu informieren.</p> <p>Die Prüfärzte und das Studienpersonal, sowie an der Durchführung der Studie beteiligten CRO waren nicht verblindet, was die Behandlung während der Placebo-Run-In/-Run-Out-Perioden anging.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet <p>Verblindung in der Behandlungsphase</p> <p>Von der Randomisierung bis zum Ende der Behandlungsperiode wurde die Studie doppelverblindet durchgeführt. Studienteilnehmende, Prüfärzte, Studienpersonal und Überwacher mussten bis zur Entblindung der langfristigen Fortsetzungsstudie ID-078A303 gegenüber der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 doppelverblindeten Studienbehandlung verblindet bleiben. In einem Fall wurde die Verblindung der Mitarbeiter des Sponsors aufgehoben.</p> <p>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.</p> <p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p>
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	<p>Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>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-Prinzips 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.</p> <p>Allgemeine Teststrategie und Hypothesen</p> <p>Die Fehlerrate vom Typ I wurde für die Prüfung mehrerer Nullhypothesen kontrolliert, die mit den primären und sekundären Endpunkten, die nach einem und drei Monaten der Behandlung bewertet wurden, und den beiden in dieser Studie enthaltenen Dosierungen (d. h. 25 mg^b und 50 mg) in Zusammenhang standen.</p> <p>Die acht statistischen Nullhypothesen im Zusammenhang mit den primären Wirksamkeitsendpunkten lauteten:</p> <p><u>Schlaferhaltung:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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</p> <p><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</p> <p>Die acht statistischen Nullhypothesen, die mit den sekundären Wirksamkeitsendpunkten verbunden sind, lauteten:</p> <p><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</p> <p><u>Leistung am nächsten Tag:</u> 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</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der Indikation der Aufrechterhaltung des Schlafs und/oder des Einschlafens zu behaupten.</p> <p>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.</p> <p>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 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).</p> <p>Analyse der Sicherheit, Verträglichkeit und PK</p> <p>Für die PK- und Sicherheitsendpunkte wurden die Studienteilnehmenden entsprechend der doppelverblindeten Behandlung, die sie erhielten, ausgewertet. Die Plasmakonzentrationen von Daridorexant wurden für alle doppelverblindeten Studienteilnehmenden, die mindestens eine PK-Probe nach Beginn der Behandlung erhalten hatten, deskriptiv analysiert, mit Ausnahme der Studienteilnehmenden im Placebo- Studienarm (PK-Set). Sicherheitsendpunkte im Zusammenhang mit der Placebo-Auslaufphase, Entzugerscheinungen und Rebound-Insomnien 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 doppelverblindeten Studienbehandlung erhalten hatten, deskriptiv analysiert (Sicherheitsset).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UE wurden mit MedDRA Version 22.1 kodiert.</p> <p>UE wurden deskriptiv nach dem gesamten Behandlungszeitraum und/oder getrennt nach Studienzeitraum zusammengefasst. AESI und SUE 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 doppelverblindeten Studie oder der Aufnahme in die langfristige Fortsetzungsstudie ID-078A303.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Unterstützende Analysen</p> <p>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 (Non-Compliance) der Studienbehandlung zu bewerten. Bei diesen Analysen wurde die MAR-Annahme (Missing At Random) zugrunde gelegt.</p> <p>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, gelockert. Zweitens wurde die restriktivere Toeplitz-Struktur verwendet, die allen Behandlungsgruppen verwendet.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 65, ≥ 65 Jahre • Geschlecht: Männlich, weiblich • Region: US, andere (nicht-US) <p>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.</p> <p>Post-hoc-Analysen</p> <p>Für den primären Endpunkt, die Veränderung von Baseline in LPS, wurden die folgenden Post-hoc-Analysen definiert:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die LPS-Daten wurden für die Analysen log-transformiert, da die Baseline-Werte besser zu einer Log-Normal-Verteilung als zu einer Normalverteilung passten.</p> <p>Die beobachteten Werte zu Baseline, Monat 1 und Monat 3 sowie die Veränderungen gegenüber Baseline (einschließlich des geometrischen Mittelwertes [und SD] des Verhältnisses von Baseline zu Post- Baseline) wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst.</p> <p>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.</p> <p>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 SE und 95%-KI 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.</p> <p>Zur Beurteilung der Normalitätsannahme des Mixed model for repeated measurements (MMRM) wurden für jedes statistische 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.</p> <p>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-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppenverhältnis plus 95%-KI) wurden in Form von Forest Plots dargestellt.</p> <p>Im Rahmen der Erstellung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung von Daridorexant wurden weitere Analysen durchgeführt, welche im Modulkapitel 4.2.5.2 dargestellt werden.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 18
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	<p>a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmenden: n = 930</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 310 • Daridorexant 25 mg^b: n = 310 • Daridorexant 50 mg: n = 310 <p>b) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 927</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 309 • Daridorexant 25 mg^b: n = 310 • Daridorexant 50 mg: n = 308 <p>c) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 930</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Studienabbruch vor der Behandlungsphase</p> <p>Von den 930 randomisierten Studienteilnehmenden erhielten 927 eine doppelblinde Studienbehandlung.</p> <p>Abbruch der Studienbehandlung während der Behandlungsphase</p> <p>Von den 927 Studienteilnehmenden, die eine doppelblinde Studienbehandlung erhielten, brachen 74 (74/927 = 8%) Studienteilnehmende die Studienbehandlung vorzeitig ab. Bei 25 Studienteilnehmenden geschah dies auf eigenen Wunsch („withdrawal by the subject“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 8 Studienteilnehmende, die 25 mg^b Daridorexant erhielten und • 8 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielten. <p>20 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf Grund von UE ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 7 Studienteilnehmende, die 25 mg^b Daridorexant erhielt und • 3 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf von fehlender Wirksamkeit ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 5 Studienteilnehmende, die 25 mg^b Daridorexant erhielten und • 6 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielten <p>5 Studienteilnehmende konnten nicht nachverfolgt werden (Lost-to-follow-up):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Studienteilnehmende, die Placebo erhielten, • 1 Studienteilnehmende, die 25 mg^b Daridorexant erhielt und • 1 Studienteilnehmende, die 50 mg Daridorexant erhielt <p>8 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung aus „anderen“ Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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.</p> <p>Studienabbrüche</p> <p>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 UE 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 Studienteilnehmende (2,4%) brachen die Studie aus anderen Gründen ab (3, 11 bzw. 8 Studienteilnehmende).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Allgemeine Angaben zum Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie (Rekrutierung): Juni 2018 • Erste Patientenaufnahme: 04. Juni 2018 • Studienende: 25. Februar 2020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studiendauer Auf eine Screening-Phase von 7-18 Tagen, folgte eine 13- bis 24-tägige einfachverblindete Einführungsphase mit zwei PSG-Nächten, nachdem die Studienteilnehmenden mindestens sieben tägliche SDQ-Einträge eingetragen hatten, eine 84-tägige doppelblinde Behandlungsphase, eine einfachverblindete Placebo-Phase von sieben Tagen und einer 30-tägigen Sicherheitsbeobachtungsphase.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

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.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse; AHI: Apnoe/Hypopnoe-Index; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AV: Atrioventrikulär; BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best-Supportive-Care; BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRO: Auftragsforschungsinstitut; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und -verhalten der Columbia Universität; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version; eCRF: Elektronisches Fall-Berichtsformular; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit; EKG: Elektrokardiogramm; EOS: Ende der Studie; EOT: Ende der Behandlung; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; FAS: Full-Analysis-Set; FDA: US-amerikanische Food and Drug Administration; ICF: Einwilligungserklärung; IDMC: Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; IRT: Interactive Response Technology; ISAC: Unabhängiges statistisches Analysezentrum; ISB: Unabhängiger Sicherheitsausschuss; ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; KSS: Müdigkeitsskala der Karolinska-Universität, KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; LPS: Einschlaf latenz ; LS: Kleinste Quadrate; LSGM: Least Squares Geometric Mean; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MMSE: Mini-Mental-Status-Test; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; PLMAI: Index der periodischen Gliederbewegungen mit Arousal; PSG: Polysomnographie; 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 1; S2: Schlafstadium 2; SD: Standardabweichung; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan; sLSO: Empfundener verzögerter Schlafbeginn; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; sWASO: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn; SWS: Langsamer Wellenschlaf; TEAE: Mit der Behandlung einhergehendes unerwünschtes Ereignis; TST: Gesamtschlafdauer; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ); WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

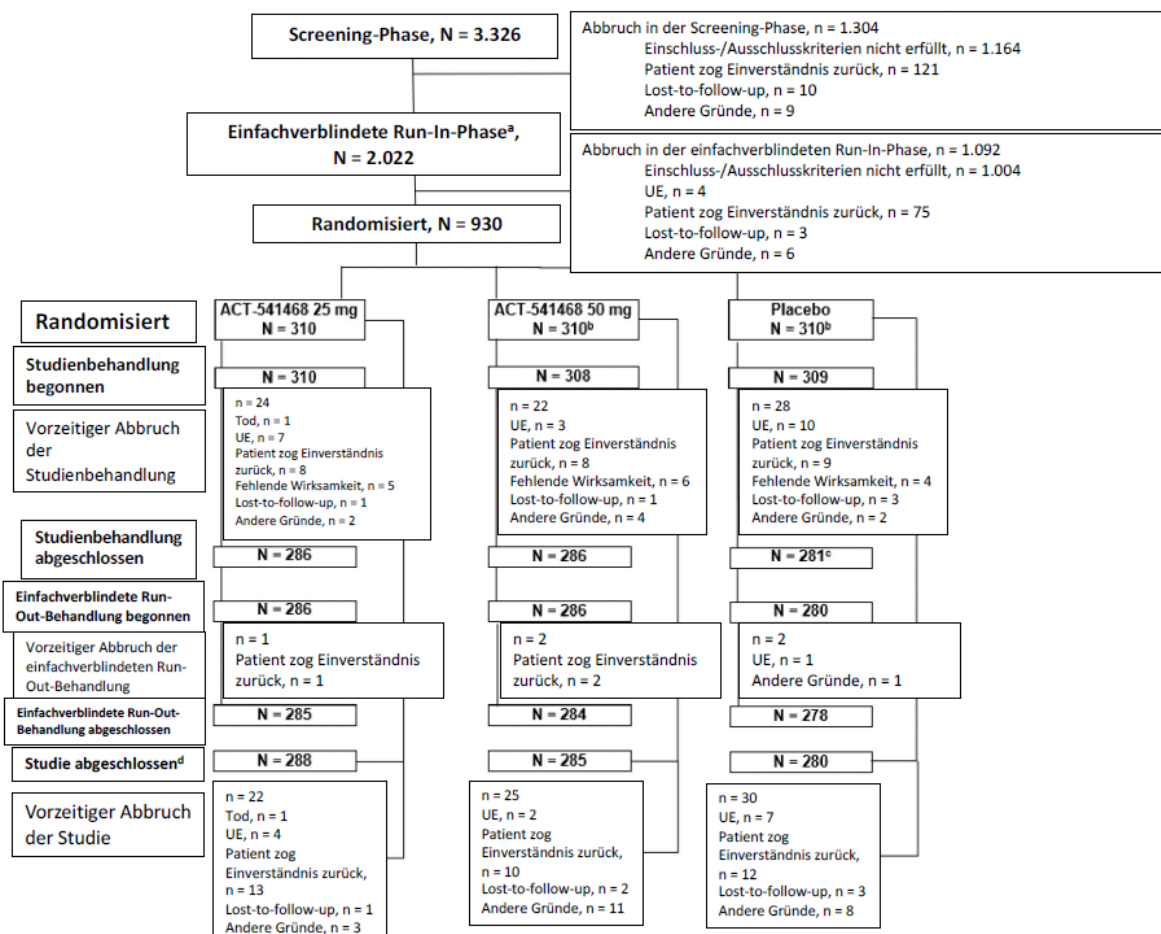


Abbildung 18: Flow-Chart Studie ID-078A301

a: Studienteilnehmende erhielten mindestens eine Dosis der einfachverblindeten Run-In-Behandlung.

b: Drei Studienteilnehmende (zwei 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 Studienteilnehmender schloss die doppelblinde Behandlung ab, begann aber nicht mit der Run-Out-Behandlung; der Studienteilnehmende beendete die Studie.

d: Studienteilnehmende schlossen das 30-Tage-Follow-up-Telefonat ab.

N: Anzahl Studienteilnehmende; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ID-078A303

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Studienziel</p> <p>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 Insomnie.</p> <p>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 Insomnie während einer Langzeitbehandlung.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden lediglich die Studienergebnisse für die gemäß Fachinformation reguläre Dosierung von 50 mg Daridorexant berichtet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie ID-078A303 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, parallele, randomisierte, placebokontrollierte langfristige Fortsetzungsstudie zu den Studien ID-078A301 (abgekürzt 301) und ID-078A302 (abgekürzt 302) der Phase III mit drei verschiedenen Dosierungen von Daridorexant bei erwachsenen und älteren Studienteilnehmenden mit Chronischer Insomnie. 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 langfristigen Fortsetzungsstudie 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 doppelverblindete Studienbehandlung und die Placebo-Auslaufphase der Studien 301 und 302 abgeschlossen hatten und zu einer Teilnahme an der Studie 303 einwilligten, konnten an der langfristigen Fortsetzungsstudie 303 teilnehmen.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>94 Studienzentren mit 804 Studienteilnehmenden an der langfristigen Fortsetzungsstudie 303 teil.</p> <p>Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov (NCT03679884) und EU-CTR (2017-004644-38) registriert.</p> <p>Allokation: randomisiert basierend auf der Zuteilung in den Studien 301 und 302 (Zuteilungsverhältnis für Studienteilnehmende aus den Placebo-Studienarmen 1:1)</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmende</p> <p>Verblindung: Doppelblind</p> <p>Studienhorizont:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Fortsetzungsstudie 303: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase (40 Wochen), • Sicherheitsnachbeobachtungsphase (30 Tage) • Vorhergegangene Studien 301 und 303: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase von zwölf Wochen <p>Design: Parallel, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Global; 04.07.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfordernis der Empfängnisverhütung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurde klargestellt, dass die Behandlung mit einem anderen Prüfфарzneimittel eine verbotene Begleittherapie darstellt. • Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. <p>Amendment 2 (Global; 17.02.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei Interimsanalysen zur Sicherheit und Wirksamkeit wurden hinzugefügt, um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zulassungsanträge zu unterstützen. Eine 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 langfristigen Fortsetzungsstudie 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 langfristigen Fortsetzungsstudie, erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurde klargestellt, dass die Studienteilnehmenden sowie die Prüfarzte 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 langfristigen Fortsetzungsstudie 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ Endpunkte für Epworth Sleepiness Scale[®] (ESS[®]), Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Patient Global Assessment of Disease Severity (PGA-S) wurden hinzugefügt. ○ Der Endpunkt für die subjektive Schlaffeffizienz 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(sLSO) wurden entfernt).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Visuelle Analogskala (VAS)-Werte für die Wachheit am Tag und die Tagesaktivität wurden als explorative Wirksamkeitsendpunkte und nicht als Sicherheitsanalysen durchgeführt. ○ Zusätzlicher Endpunkt wurde hinzugefügt, der die Anzahl (%) der Studienteilnehmenden mit ≥ 6 Punkten Rückgang der Insomnia Severity Index[®] (ISI[®])-Gesamtwerte gegenüber Baseline analysierte. • Erfordernis der Empfängnisverhütung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ Definition und Meldung von Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch und Behandlungsfehler als UE ○ Meldung/Übertragung der laufenden Anamnese, unerwünschter Ereignisse und Begleittherapien aus den vorhergegangenen Studien in die Datenbank der langfristigen Fortsetzungsstudie • Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Bei Visite 1 beurteilte Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung vor einem für die Studie erforderlichen Vorgang 2. Abschluss der doppelverblindeten Studienbehandlung und Placebo-Run-Out-Periode in der Studie 301 oder 302 3. Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde folgendes verlangt: <ol style="list-style-type: none"> a. Negativer Urin-Schwangerschaftstest (Ende der Behandlung Studie 301 oder 302) b. Zustimmung zur Anwendung des im Protokoll vorgeschriebenen Verhütungsplans ab der ersten Visite bis mindestens 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienbehandlung <p>Ausschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei Visite 1 beurteilte Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Instabiler medizinischer Zustand, signifikante medizinische Störung oder akute Erkrankung oder EKG-, C-SSRS[®]-, hämatologische oder biochemische 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	<p>Studienorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.	<p>Interventionen</p> <p>Studienteilnehmende, die in den Studien 301 oder 302 dem Placebo-Arm zugeteilt worden waren, wurden in der langfristigen Fortsetzungsstudie 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 zwei Kategorien stratifiziert: < 65 und ≥ 65 Jahre (basierend auf dem Alter bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302).</p> <p>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 langfristigen Fortsetzungsstudie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daridorexant (ACT-541468): 10 mg^b • Daridorexant (ACT-541468): 25 mg^b • Daridorexant (ACT-541468): 50 mg • Placebo <p>Daridorexant (ACT-541468) oder ein entsprechendes Placebo wurden als Tabletten einmal täglich zur Schlafenszeit während der doppelverblindeten Behandlungsphase oral verabreicht.</p> <p>Datum und Uhrzeit der Behandlungseinnahme wurden von den Studienteilnehmenden in der letzten Woche jeder aufeinanderfolgenden vierwöchigen Periode während der doppelverblindeten Behandlungsphase (die erste vierwöchige Periode begann an Tag 1 nach der Randomisierung der Studienteilnehmenden bei Visite 1) und täglich während der Placebo-Run-Out-Periode im SDQ erfasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Dosisanpassungen der Studienbehandlung waren nicht zulässig.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit der Behandlung einhergehende unerwünschte Ereignisse (TEAE) bis zu 30 Tage nach der doppelverblindeten Studienbehandlung oder Abbruch der Behandlung • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bis zu 30 Tage nach der doppelverblindeten Studienbehandlung oder Abbruch der Behandlung • UE, die zum vorzeitigen Abbruch der doppelverblindeten Studienbehandlung führten • Unerwünschte Ereignisse von Besonderem Interesse (AESI) nach Beurteilung durch den unabhängigen Sicherheitsausschuss (ISB): <ul style="list-style-type: none"> ○ Narkolepsie-artige Symptome [d. h. Übermäßige Tagesschläfrigkeit (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 doppelverblindeten 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 doppelverblindeten 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 doppelverblindeten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung und während der Placebo-Run-Out-Periode auf der Grundlage des C-SSRS[®]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung, bewertet anhand der Veränderungen des BWSQ-Gesamtwerts, des Auftretens relevanter UE und ausgeprägter EKG-Anomalien zwischen der letzten Bewertung der doppelverblindeten 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 der sTST • Residualeffekt am nächsten Morgen (im Protokoll als "Residualeffekt am nächsten Tag" bezeichnet), bewertet anhand der Veränderung des morgendlichen Schläfrigkeitwerts 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[®] <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline über die Zeit in der 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 der 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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").</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der ISI[®]-Werte von Baseline zu Visite 3 (Woche 14), Visite 4 (Woche 27) und Visite 5 (Woche 40). • 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 Fortsetzungsstudie 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	<p>Zwischenanalysen</p> <p>Eine Zwischenanalyse wurde mit dem Stichtag am 22. Juli 2020 durchgeführt. Der Zeitpunkt wurde bestimmt, wenn alle Studienteilnehmenden, die die Studienbehandlung nicht vorzeitig abbrechen, mindestens Visite 3 erreicht hatten, um Daten für mindestens sechs Monate kumulativer doppelverblindeter Studienbehandlung zu erhalten. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse wurden in einem Zwischenstudienbericht beschrieben und umfassten alle Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bis zum Stichtag 22. Juli 2020.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Es wurde keine Anpassung für Mehrfachtests vorgenommen.</p> <p>Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (IDMC) und der ISB bewerteten die Sicherheit von Daridorexant regelmäßig gemäß der IDMC- bzw. ISB-Charta.</p> <p>Vorzeitiger Studienausschluss oder Studienabbruch</p> <p>Im Falle einer vorzeitigen Aussetzung oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie musste der Sponsor die Prüfarzte, die unabhängige Ethikkommissionen (IEC), die institutionellen Prüfstellen (IRB) und gegebenenfalls die Gesundheitsbehörden unverzüglich informieren und die Gründe für die Aussetzung oder den Abbruch angeben.</p> <p>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.</p> <p>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 die IEC/IRB unverzüglich informieren und beiden eine ausführliche schriftliche Erklärung über den Abbruch oder die Aussetzung vorlegen.</p> <p>Wenn die IEC/IRB ihre 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.</p>
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 langfristigen Fortsetzungsstudie 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei der Screeningvisite in der Studie 301 oder 302) stratifiziert wurde.</p> <p>Die Teilnehmenden, die in den Studien 301 und 302 den Daridorexant-Armen zugewiesen wurden, erhielten in der Erweiterungsstudie die gleiche Dosis.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>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 Nummer des Behandlungskits zu, die mit dem gemäß der Randomisierungsliste zugewiesenen Studienarm übereinstimmte.</p> <p>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 Studienarm entsprach. Während der Placebo-Run-Out-Periode erhielten die Studienteilnehmenden eine einfachverblindete Placebobehandlung.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierungsliste wurde von einer unabhängigen CRO mit SAS Version 9.4 erstellt und streng vertraulich behandelt.</p> <p>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 Studienarm entsprach.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Verblindung in der Behandlungsphase</p> <p>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.</p> <p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Verblindung in der Auslaufphase (Run-Out)</p> <p>Während der Placebo-Run-Out-Periode wurde die Placebobehandlung einfachverblindet verabreicht. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Die Prüfarzte und das Studienpersonal, die Überwacher, das Personal des Sponsors und die an der Durchführung der Studie beteiligten CRO waren hinsichtlich der während der Placebo-Run-Out-Periode verabreichten Behandlung nicht verblindet.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
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	<p>Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurde für die Tabellen und Auflistungen der Sicherheitsdaten das Safety-Analysis-Set (SAS) verwendet. Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Sicherheitsdaten wurden aufgelistet. Somit wurden die Sicherheitsdaten deskriptiv analysiert und berichtet.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, umfassten die Tabellen mit den zusammenfassenden Angaben zu den UE mit der Behandlung einhergehende UE (TEAE), die während der langfristigen Fortsetzungsstudie auftraten, d. h. UE, die am oder nach dem Beginn der Behandlung in der doppelverblindeten Studie begannen oder sich verschlimmerten, und zwar bis zu 30 Tage nach dem Ende der Behandlung in der doppelverblindeten Studie.</p> <p>UE, die während einer geplanten oder ungeplanten Unterbrechung der Behandlung in der doppelverblindeten Studie (z. B. Auslaufen des Placebos, Sicherheitsnachuntersuchungen) begannen oder sich verschlimmerten und in das mit der Behandlung einhergehende Zeitfenster fielen, wurden als TEAE betrachtet.</p> <p>UE wurden mit MedDRA Version 22.1 kodiert.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Studienteilnehmenden, bei denen während der langfristigen Fortsetzungsstudie ein mit der Behandlung einhergehendes UE auftrat (einschließlich SUE, AESI nach Beurteilung durch den ISB, UE, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung im Rahmen der doppelverblindeten Studie führten, und UE, die zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung im Rahmen der doppelverblindeten Studie führten), wurden nach SOC und/oder PT und/oder maximalem Schweregrad zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Studienteilnehmende, bei denen mehrere Schweregrade für ein UE gemeldet wurden, wurden unter dem für das Ereignis aufgezeichneten maximalen Schweregrad zusammengefasst.</p> <p>Abgesehen von den Zusammenfassungen des Auftretens, bei denen jedes Ereignis gezählt wurde, wurden Studienteilnehmenden mit mehrfachem Auftreten eines UE nur einmal in der UE-Kategorie (z. B. SOC, PT) gezählt. Wenn sich ein einzelnes UE in derselben Behandlungsgruppe verschlimmerte, wurde dieses Ereignis als ein Ereignis gezählt.</p> <p>Die UE wurden nach absteigender Häufigkeit sortiert, zuerst in der Daridorexant 50 mg-Dosierung, dann in der Daridorexant 25 mg^b-Dosierung, dann in der Daridorexant 10 mg^b-Dosierung, dann in der Placebo-Behandlungsgruppe und schließlich in der Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg-Dosierung. Nach dieser Reihenfolge wurden die SOC in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, wobei die PT innerhalb jeder SOC in alphabetischer Reihenfolge sortiert waren.</p> <p>Alle UE wurden aufgelistet, einschließlich der UE, die zu Beginn der doppelverblindeten Studienbehandlung als bereits bestehend erfasst wurden.</p> <p>Für Studienteilnehmende, die nicht doppelverblindet waren, und für Studienteilnehmende, die zwar randomisiert waren, aber nicht an der doppelverblindeten Studie teilgenommen haben, wurde eine Liste der UE erstellt. Darüber hinaus wurde eine separate Auflistung für Todesfälle mit Todesursache erstellt.</p> <p>UE, die zur Beurteilung eingereicht wurden, wurden aufgelistet und separat gekennzeichnet: UE, die als AESI gewertet wurden, und UE, die nach dem Urteil der die ärztlichen Fachperson als AESI angesehen wurden.</p> <p>Die Anzahl der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Fall, der zur ISB-Bewertung vorgelegt wurde, wurde zusammengefasst und aufgelistet.</p> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung des FAS durchgeführt.</p> <p>sTST, sWASO und sLSO wurden von den Studienteilnehmenden in Stunden und Minuten angegeben und für die Analyse in Minuten umgerechnet.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>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 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Bestätigungsstudie: letzte nicht fehlende Bewertung, die vor oder am ersten Tag der doppelverblindeten 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 doppelverblindeten Studie oder in der langfristigen Fortsetzungsstudie) vor oder am ersten Tag der Behandlung in der langfristigen Fortsetzungsstudie <p>Für die Analyse der Veränderungen gegenüber der Baseline (Baseline-Bestätigungsstudie) in den Endpunkten 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).</p> <p>Studienteilnehmende, die in Studie 301 oder 302 Placebo erhalten hatten und in der langfristigen Fortsetzungsstudie erneut auf Daridorexant 25 mg^b randomisiert wurden ("Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg^b"), wurden von dieser vorab spezifizierten Längsschnittanalyse ausgeschlossen.</p> <p>Das Analysemodell bereinigte den Baseline-Wert (Baseline der vorhergegangenen Studien 301 oder 302) der relevanten Responsevariablen (entweder sWASO-, sLSO-, sTST- oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 langfristigen Fortsetzungsstudie); Monat 9 (Woche 24); Monat 12 (Woche 36)] und die Interaktion von Behandlung nach Visite und Baseline nach Visite.</p> <p>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.</p> <p>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 (78).</p> <p>Zur Prüfung der Behandlungsunterschiede wurden geeignete Kontraste verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Unterschied in der mittleren LS-Veränderung gegenüber der Baseline (Baseline-Bestätigungsstudie) zwischen Daridorexant 10 mg^b versus Placebo, Daridorexant 25 mg^b versus Placebo und Daridorexant 50 mg versus 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 langfristigen Fortsetzungsstudie (Post-hoc-Analyse). <p>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.</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>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.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Zusammenfassungen von TEAE, die während des doppelverblindeten Studienzeitraums auftraten (d. h., die begannen oder sich verschlimmerten), wurden nach SOC und PT für die folgenden Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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/m² • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnizität: weiß, schwarz oder afroamerikanisch <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 65, ≥ 65 Jahre und < 75; ≥ 75 Jahre <p>Zusätzlich wurden die folgenden Subgruppenanalysen für die sTST- und IDSIQ-Domänen- und Gesamtwerte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Region: USA, andere (nicht USA) • BMI beim Screening der vorangegangenen Studien 301 oder 302: < 30, ≥ 30 kg/m² • Ethnizität: weiß, schwarz oder afroamerikanisch • Konfirmatorische Studie: 301, 302 <p>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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzumerken ist, dass die Altersgruppe nicht als Kovariate in das Modell für die Subgruppenanalysen nach Alter aufgenommen wurde.</p> <p>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.</p> <p>Post-hoc-Analysen</p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen der Erstellung dieses Dossiers zur Nutzenbewertung von Daridorexant wurden weitere Analysen durchgeführt, welche im Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt werden.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 19
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	<p>a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmenden: n = 804</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>b) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 801</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>c) Anzahl aller Studienteilnehmenden, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (Sicherheitsanalyse) wurden: n = 801</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Studienabbruch vor der Behandlungsphase</p> <p>Von den 804 randomisierten Studienteilnehmenden erhielten 801 eine doppelblinde Studienbehandlung.</p> <p>Abbruch der Studienbehandlung während der Behandlungsphase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>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):</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 43 Studienteilnehmende, in der 10 mg^b Daridorexant-Behandlungsgruppe, • 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. <p>33 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf Grund von UE ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>96 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf Grund von fehlender Wirksamkeit ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>60 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung auf eigenen Wunsch ab (Withdrawal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Zehn Studienteilnehmende konnten nicht nachverfolgt werden (Lost-to-follow-up):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>Ein/e Studienteilnehmende verstarb während der Doppelblind-Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 1 Studienteilnehmende, in der 10 mg^b Daridorexant-Behandlungsgruppe <p>51 Studienteilnehmende brachen die Doppelblind-Studienbehandlung aus „anderen“ Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 12 Studienteilnehmende, in der 10 mg^b Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 12 Studienteilnehmende, in der 25 mg^b Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 8 Studienteilnehmende, in der Ex-Placebo/Daridorexant 25 mg^b Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 12 Studienteilnehmende, in der 50 mg Daridorexant-Behandlungsgruppe, • n = 7 Studienteilnehmende, in der Placebo-Behandlungsgruppe <p>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.</p> <p>Studienabbrüche</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>550 Studienteilnehmende (68,4% der randomisierten Studienteilnehmende) beendeten die doppelverblindete Behandlung (Woche 40, entsprechend 52 Wochen kumulativer Behandlung). 547 Studienteilnehmende (99,5% der Studienteilnehmenden, die die doppelverblindete Behandlung abgeschlossen hatten) begannen eine Placebo-Auslaufbehandlung. 2 Studienteilnehmende brachen die Placebo-Run-Out-Behandlung vorzeitig ab, eine dieser Studienteilnehmenden beendete die Studie.</p> <p>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%) im Vergleich zu allen anderen Gruppen auf und reichte von 15,3% bis 19,7%, ohne dosisabhängigen Trend.</p> <p>Studienabbrüche aufgrund von UE 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.</p> <p>Insgesamt 8 Studienteilnehmende brachen die doppelverblindete Behandlung und/oder die Studie aufgrund von COVID-19 ab. Davon brachen vier Studienteilnehmende die doppelverblindete Behandlung ab, eine Studienteilnehmende brach die Studie ab, und drei Studienteilnehmende brachen sowohl die doppelverblindete Behandlung als auch die Studie aufgrund von COVID-19 ab. Die 4 Studienteilnehmenden, die die doppelverblindete Behandlung aufgrund von COVID-19 abbrachen, zogen kurz darauf ihre Einwilligung zurück und brachen die Studie ab.</p> <p>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.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	<p>Allgemeine Angaben zum Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie (Erste Visite der ersten Studienteilnehmenden): 09. Oktober 2018

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> Studienende (Letzte Visite der letzten Studienteilnehmenden): 22. Februar 2021 <p>Studiendauer</p> <p>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.</p>
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.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von Besonderem Interesse; BMI: Body-Mass-Index; BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CRO: Auftragsforschungsinstitut; C-SSRS: Bewertungsskala für Suizidgedanken und -verhalten der Columbia Universität; EDS: Übermäßige Tagesschläfrigkeit; EKG: Elektrokardiogramm; ESS: Epworth Sleepiness Scale; FDA: US-amerikanische Food and Drug Administration; IDMC: Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss; IDSIQ: Fragebogen zur Tagesaktivität bei Insomnie; IEC: Unabhängige Ethikkommission; IRB: Institutionellen Prüfstelle; IRT: Interactive Response Technology; ISB: Unabhängiger Sicherheitsausschuss; ISI: Insomnia Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGA-S: Patient Global Assessment of Disease Severity; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: bevorzugter Begriff; SAS: Safety-Analysis-Set; SDS: Invaliditätsskala nach Sheehan; SDQ: Standardisiertes validiertes Schlaftagebuch; sLSO: Empfundener verzögerter Schlafbeginn; SOC: Systemorganklasse; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sWASO: Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn; TEAE: Mit der Behandlung einhergehendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (des SDQ)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

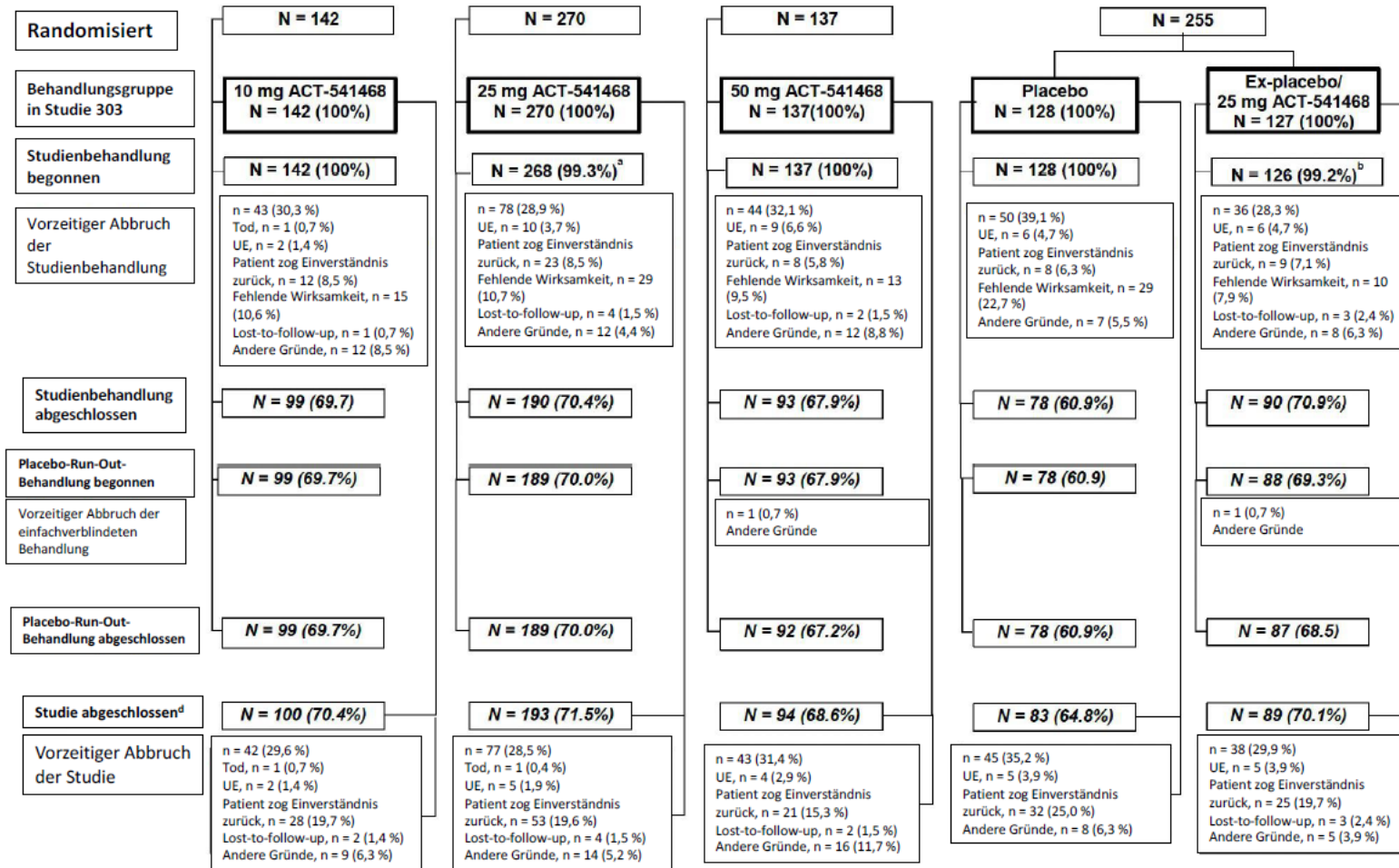


Abbildung 19: Flow-Chart Studie ID-078A303

a: Zwei Studienteilnehmende zogen sich aus der Studie zurück, bevor sie die Doppelblindbehandlung erhielten.

b: Ein Studienteilnehmender brach die Studie vor Beginn der Doppelblindbehandlung aufgrund eines positiven Urintests auf Drogen ab.

c: Bei einem Studienteilnehmenden wurde der Grund für den Abbruch der Doppelblindbehandlung als "andere: medizinische Gründe nach SUE" und nicht als "UE" angegeben.

d: Studienteilnehmende schlossen das 30-Tage-Follow-up-Telefonat ab.

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A301

Studie: ID-078A301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Studienteilnehmenden und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (WASO)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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: Einschlaf latenz (LPS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 Einschlaf latenz (LPS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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: Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie individuelle Zustandsbeschreibungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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 > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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: Schweregrad der Insomnie, 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 Insomnie 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 Schweregrad der Insomnie (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 > 85% (und größtenteils > 90%), basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie

verblieben waren, 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 Insomnie (ISI) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der 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 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 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 > 86% (und größtenteils

> 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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: Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], und PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und, PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])

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 Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) 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 Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen für die Symptome am Tag (PGA-S und PGI-C) basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, sind mit knapp unter 80% nach 12 Wochen und 72% bis 84% bis einschließlich Woche 48 als positiv zu bewerten. Auch die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen für die Symptome in der Nacht (PGI-S und PGI-C) sind mit ungefähr 75% nach 12 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 Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag (PGI-S [Schwere der Nachtsymptome], und PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome], PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der 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, bewertet anhand des 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.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der SDQ-VAS in der Studie ID-078A301 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (SDQ-VAS) > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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.

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 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

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 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 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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ID-078A303

Studie: ID-078A303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Studienteilnehmenden und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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: Empfundene Gesamtschlafdauer (sTST)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt sTST 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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: Tagesaktivität, bewertet anhand des IDSIQ zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit sowie individuelle Zustandsbeschreibungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) 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.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Tagesaktivität (IDSIQ) in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (IDSIQ) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen

Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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: Schweregrad der Insomnie, 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 Insomnie 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 Schweregrad der Insomnie (ISI) in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die

Rücklaufquoten des patientenberichteten Fragebogens (ISI) sind mit > 85% (und größtenteils > 90%), basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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 Insomnie (ISI) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der 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-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 Krankheitssymptomatik (SDQ-VAS) in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten aller patientenberichteten Fragebögen (SDQ-VAS) sind mit > 86% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48, basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, 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: Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])

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 Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) 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.

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 Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen für die Symptome am Tag (PGA-S und PGI-C) basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, sind mit knapp unter 80% nach 12 Wochen und 72% bis 84% bis einschließlich Woche 48 als positiv zu bewerten. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag (PGA-S [Schwere der Tagessymptome] und PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand der 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, bewertet anhand der SDQ-VAS 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.

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 neinAngaben 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, bewertet anhand der SDQ-VAS in der Studie ID-078A303 wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen (SDQ-VAS) basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren, sind mit über 80% (und größtenteils > 90%) bis einschließlich Woche 48 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, bewertet anhand der SDQ-VAS 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben 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

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 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.

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 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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen 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:
