

Anhang 4-G
Ergänzende Unterlagen

Daridorexant (QUVIVIQ®)

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

Chronische Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet)

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Morbidität – Klinische Endpunkte	7
Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO)	7
Subgruppen Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO).....	7
Ergebnisse Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) nach Schlafstunde	9
Ergebnisse Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) nach Nachquartil	10
Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)	12
Subgruppen Einschlafeffizienz	12
Morbidität – Ergänzende klinische Endpunkte	14
Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST).....	14
Ergebnisse Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST).....	14
Ergebnisse Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST) nach Nachtquartil	15
Schlafeffizienz	16
Ergebnisse Schlafeffizienz.....	16
Schlafarchitektur.....	17
Latenz bis zum Erreichen des Schlafstadiums.....	17
Dauer des Schlafstadiums N1 nach Nachtquartil	18
Dauer des Schlafstadiums N2 nach Nachtquartil	19
Dauer des Schlafstadiums N3 nach Nachtquartil	20
Dauer des Schlafstadiums REM nach Nachtquartil.....	21
Anzahl der Aufwachphasen	22
Anzahl der Aufwachphasen nach Schlafstunde.....	23
Anzahl der Aufwachphasen nach Nachtquartil	25
Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte	26
Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)	26
Subgruppen Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST).....	26
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) -.....	28
Sensitivitätsanalysen.....	30
Ergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12.....	30
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12	31
Ergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase..	32
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) unter Einschluss der Auswaschphase	33
Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit	34

Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts.....	34
Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition.....	36
Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Symptomskalen zur Stimmung.....	38
Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Symptomskalen zur Tagesschläfrigkeit	40
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ).....	42
Sensitivitätsanalysen.....	44
Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12.....	44
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit unter Einschluss der Auswaschphase - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12.....	45
Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase	47
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit unter Einschluss der Auswaschphase.....	48
Ergebnisse Einzelfragen zum Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)	50
Abbildungen Einzelfragen zum Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)	52
Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI).....	59
Subgruppen Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)	59
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)	61
Ergebnisse Einzelfragen zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)	62
Abbildungen Einzelfragen zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI).....	64

Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS).....	68
Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Schlaftiefe (VASDEPTH)	68
Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Schlafqualität (VASQUAL)	70
Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Wachheit am Tag (VASDAY).....	72
Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Tagesaktivität (VASFUNC).....	74
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) – Schlaftiefe (VASDEPTH)	76
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) – Schlafqualität (VASQUAL)	77
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Wachheit am Tag (VASDAY).....	78
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Tagesaktivität (VASFUNC).....	79
Sensitivitätsanalysen.....	81
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12.....	81
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12	82
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase.....	84
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) unter Einschluss der Auswaschphase.....	85
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])	87
Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGI-S [Schwere der Nachtsymptome].....	87

Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome]	89
Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGA-S [Schwere der Tagessymptome]	91
Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGI-C [Veränderung der Tagessymptome])	93
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGI-S (Schwere der Nachtsymptome)	96
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome)	96
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGA-S (Schwere der Tagessymptome)	96
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)	97
Sensitivitätsanalysen.....	99
Ergebnisse für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag PGA-S [Schwere der Tagessymptome], PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase	99
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag PGA-S [Schwere der Tagessymptome], PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]) unter Einschluss der Auswaschphase.....	100
Morbidität – Ergänzende patientenberichtete Endpunkte	101
Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS).....	101
Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS)	101
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS)	101
Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS).....	102
Abbildung Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS)	103
Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)	104
Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO).....	104
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO).....	105
Ergebnisse für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)	107

Abbildung Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)	108
Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	109
Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	109
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	110
Ergebnisse für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	112
Abbildung Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)	113
Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)	114
Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)	114
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)	115
Ergebnisse für den Endpunkt Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)	117
Abbildung Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)	118
Nebenwirkungen	119
Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)	119
Subgruppen Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)	119
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)	121
Sensitivitätsanalysen	123
Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12	123
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12	124

Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase	125
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) unter Einschluss der Auswaschphase	126
Unerwünschte Ereignisse	127
Unerwünschte Ereignisse gesamt gegliedert nach SOC und PT	127
Subgruppen Unerwünschte Ereignisse	160
Gesamtraten UE Studie 301	160
Gesamtraten UE Studie 303	166
Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT Studie 303	172
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Studie 301	173
Unerwünschte Ereignisse in den Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen)	174
Gesamtraten UE	174
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind	175
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten	176
Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	177
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	178
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT	180
Nebenwirkungen - Ergänzende Endpunkte.....	183
Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test	183
Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test.....	183
Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test	183
Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test.....	184
Abbildung Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test.....	185
Entzugserscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung (Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire [BWSQ]).....	186
Ergebnisse für den Endpunkt Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ) aus den Studien 301 und 303: Beobachteter Wert und Veränderung des Gesamtergebnisses von der letzten verfügbaren Bewertung der doppelblinden Studienphase bis zu jeder geplanten Visite der Auswaschphase, Treatment-Withdrawal-Set	186
Rebound-Insomnie	187
Ergebnisse für den Endpunkt Rebound-Insomnie aus den Studien 301 und 303: Beobachteter Wert und Veränderung von Baseline zur Auswaschphase für WASO, LPS (Studie 301) und sTST (Studien 301 und 303), Treatment-Withdrawal-Set.....	188

Morbidität – Klinische Endpunkte

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

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

WASO (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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,9993											
≥ 65 Jahre	120	108,62 (40,14)	113	87,16 (40,11)	-22,78 (33,30)	122	112,93 (39,46)	117	108,39 (44,82)	-2,48 (33,36)	-20,3 [-28,75; -11,85] <0,0001
< 65 Jahre	189	87,15 (33,8)	174	51,01 (30,61)	-38,20 (24,88)	187	95,72 (40,27)	166	71,07 (34,51)	-17,00 (25,30)	-21,1 [-26,22; -16,02] <0,0001
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,7455											
≥ 25	182	97,51 (38,54)	171	66,91 (40,01)	-31,50 (28,87)	192	105,97 (41,11)	174	88,59 (41,74)	-11,20 (29,65)	-20,3 [-26,23; -14,37] <0,0001
< 25	127	92,58 (36,7)	116	62,79 (37,14)	-25,80 (29,53)	117	96,83 (39,71)	109	83,17 (45,31)	-4,40 (29,10)	-21,4 [-28,67; -14,14] <0,0001
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8848											
hell	273	95,49 (37,3)	257	65,5 (38,32)	-29,44 (29,58)	277	102,3 (40,48)	255	86,49 (43,67)	-8,81 (29,79)	-20,6 [-25,55; -15,69] <0,0001
nicht-hell	36	95,45 (42,1)	30	63,02 (43,88)	-27,77 (23,94)	32	104,35 (43,82)	28	86,56 (38,84)	-0,59 (27,61)	-27,2 [-39,37; -14,99] <0,0001

WASO (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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,6973											
Männlich	110	102,29 (40,95)	102	71,7 (36,69)	-30,60 (27,69)	100	110,92 (42,87)	90	97,49 (43,26)	-10,80 (28,30)	-19,7 [-27,36; -12,11] <0,0001
Weiblich	199	91,72 (35,51)	185	61,68 (39,65)	-28,68 (29,77)	209	98,49 (39,19)	193	81,37 (42,25)	-7,22 (29,78)	-21,5 [-27,18; -15,74] <0,0001
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,3099											
Europa	207	96,04 (38,4)	194	62,96 (32,98)	-31,32 (28,49)	204	100,55 (42,07)	184	85,62 (43,69)	-8,78 (28,71)	-22,5 [-28,04; -17,04] <0,0001
nicht-Europa	102	94,36 (36,75)	93	70,0 (48,77)	-24,78 (29,79)	105	106,32 (38,02)	99	88,13 (42,31)	-7,21 (30,43)	-17,6 [-25,73; -9,41] <0,0001
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,1593											
≥ 22	129	92,73 (38,46)	123	58,83 (35,35)	-31,48 (27,49)	132	102,2 (40,05)	120	83,59 (43,23)	-7,78 (28,26)	-23,7 [-30,28; -17,12] <0,0001
< 22	180	97,46 (37,33)	164	70,05 (40,74)	-27,89 (30,05)	177	102,74 (41,4)	163	88,64 (43,1)	-9,88 (30,20)	-18,0 [-24,27; -11,75] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) nach Schlafstunde

WASOH (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)		
Studie 301											
WASOH1	240	1,96 (3,67)	216	2,44 (3,7)	0,63 (2,66)	234	1,64 (3,23)	199	2,24 (3,32)	0,70 (2,71)	-0,07 [-0,56; 0,41] 0,7687
WASOH2	298	7,28 (7,23)	278	6,19 (6,96)	-1,76 (5,40)	297	8,97 (9,45)	268	7,77 (8,29)	-0,04 (5,50)	-1,72 [-2,59; -0,85] 0,0001
WASOH3	308	10,52 (9,15)	287	7,37 (8,17)	-3,78 (6,95)	304	12,59 (10,35)	278	9,88 (9,3)	-1,09 (7,01)	-2,69 [-3,79; -1,59] <0,0001
WASOH4	308	13,76 (12,99)	287	8,21 (8,18)	-5,54 (7,70)	309	14,28 (12,49)	283	11,57 (10,82)	-1,91 (7,75)	-3,63 [-4,84; -2,42] <0,0001
WASOH5	309	13,71 (11,03)	287	8,06 (7,8)	-5,23 (7,07)	309	13,42 (11,46)	283	10,91 (10,28)	-1,93 (7,10)	-3,31 [-4,42; -2,2] <0,0001
WASOH6	309	12,34 (10,81)	287	8,46 (8,42)	-4,18 (7,30)	309	14,07 (12,05)	283	10,72 (9,97)	-1,40 (7,35)	-2,79 [-3,93; -1,64] <0,0001
WASOH7	309	15,16 (12,53)	287	9,92 (8,73)	-4,66 (8,02)	309	14,87 (12,52)	283	13,51 (12,29)	-0,56 (8,05)	-4,11 [-5,36; -2,85] <0,0001
WASOH8	309	22,67 (15,10)	287	15,45 (13,45)	-6,49 (10,76)	309	25,13 (16,16)	283	21,0 (15,28)	-2,20 (10,83)	-4,29 [-5,98; -2,6] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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)

WASOH (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)		

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; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Wachphasen nach Schlafbeginn (Wake After Sleep Onset, WASO) nach Nachquartil

WASOQ (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)		
Studie 301											
WASOQ1	298	8,58 (8,70)	278	8,27 (8,39)	-0,79 (6,51)	297	9,98 (10,19)	268	9,64 (10,12)	0,84 (6,63)	-1,63 [-2,68; -0,58] 0,0023
WASOQ2	308	24,04 (17,59)	287	15,47 (13,2)	-9,02 (12,18)	309	26,50 (19,45)	283	21,32 (16,9)	-2,86 (12,29)	-6,17 [-8,08; -4,25] <0,0001
WASOQ3	309	26,02 (17,21)	287	16,52 (13,81)	-9,35 (12,30)	309	27,46 (18,39)	283	21,59 (17,38)	-3,36 (12,38)	-6,0 [-7,93; -4,07] <0,0001
WASOQ4	309	37,82 (23,58)	287	25,37 (19,59)	-11,22 (15,75)	309	39,95 (23,59)	283	34,5 (24,01)	-2,84 (15,87)	-8,38 [-10,86; -5,91] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

WASOQ (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)		

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; SD: Standardabweichung

Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)

Subgruppen Einschlafeffizienz

PSLAT (Minuten)	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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,2995											
≥ 65 Jahre	120	59,42 (30,87)	113	28,8 (23,19)	-32,20 (22,57)	122	65,37 (43,44)	117	45,06 (35,27)	-17,90 (22,53)	-14,3 [-20,05; -8,61] <0,0001
< 65 Jahre	189	66,28 (40,85)	174	31,23 (23,57)	-33,00 (25,71)	187	67,29 (37,28)	166	41,41 (33,61)	-23,00 (26,12)	-9,92 [-15,17; -4,66] 0,0002
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,071											
≥ 25	182	64,5 (32,3)	171	31,05 (23,66)	-32,60 (22,66)	192	64,93 (38,34)	174	40,59 (31,01)	-23,70 (23,14)	-8,9 [-13,52; -4,27] 0,0002
< 25	127	62,36 (43,77)	116	29,14 (23,1)	-32,40 (27,84)	117	69,18 (42,04)	109	46,64 (38,82)	-16,70 (27,26)	-15,7 [-22,53; -8,83] <0,0001
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8665											
hell	273	64,3 (35,81)	257	30,0 (23,18)	-33,50 (23,79)	277	66,25 (38,36)	255	42,46 (33,6)	-21,70 (23,80)	-11,8 [-15,73; -7,81] <0,0001
nicht-hell	36	58,42 (47,98)	30	32,61 (25,64)	-25,60 (32,88)	32	68,98 (51,08)	28	47,05 (40,45)	-12,90 (36,66)	-12,7 [-29,08; 3,73] 0,1275

PSLAT (Minuten)	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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,7783											
Männlich	110	62,87 (33,04)	102	31,82 (22,98)	-31,50 (22,86)	100	67,69 (43,51)	90	44,95 (34,55)	-19,30 (23,30)	-12,2 [-18,47; -5,89] 0,0002
Weiblich	199	64,03 (39,66)	185	29,42 (23,67)	-33,20 (25,82)	209	65,98 (37,95)	193	41,97 (34,21)	-21,80 (25,73)	-11,4 [-16,35; -6,47] <0,0001
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,2295											
Europa	207	60,18 (32,51)	194	28,74 (21,15)	-30,70 (24,31)	204	63,38 (35,61)	184	43,17 (34,93)	-17,50 (24,57)	-13,2 [-17,9; -8,48] <0,0001
nicht-Europa	102	70,6 (45,11)	93	33,47 (27,39)	-36,30 (25,45)	105	72,67 (46,37)	99	42,45 (33,24)	-27,80 (25,72)	-8,55 [-15,44; -1,66] 0,0153
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,4626											
≥ 22	129	64,64 (37,66)	123	32,5 (22,63)	-30,30 (27,83)	132	68,33 (38,5)	120	48,75 (36,46)	-16,80 (28,26)	-13,4 [-20,05; -6,83] 0,0001
< 22	180	62,88 (37,28)	164	28,61 (23,91)	-34,40 (22,14)	177	65,19 (40,75)	163	38,62 (32,03)	-24,30 (22,22)	-10,1 [-14,76; -5,52] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung

Morbidität – Ergänzende klinische Endpunkte

Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

Ergebnisse Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

TST (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)		
Studie 301											
TST	309	328,25 (50,20)	287	389,49 (45,18)	59,60 (39,38)	309	318,62 (54,44)	283	356,93 (55,47)	28,30 (39,73)	31,3 [25,12; 37,5] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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; SD: Standardabweichung

Ergebnisse Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST) nach Nachtquartil

TSTQ (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)		
Studie 301											
TSTQ1	309	60,01 (23,39)	287	87,78 (19,21)	27,50 (18,11)	309	57,36 (23,96)	283	77,06 (24,14)	16,90 (18,28)	10,5 [7,7; 13,38] <0,0001
TSTQ2	309	92,46 (19,78)	287	104,14 (13,81)	12,19 (13,06)	309	89,24 (21,56)	283	96,58 (18,99)	4,88 (13,17)	7,3 [5,25; 9,36] <0,0001
TSTQ3	309	93,60 (17,31)	287	103,46 (13,85)	9,61 (12,39)	309	92,07 (18,85)	283	97,89 (17,84)	3,39 (12,48)	6,23 [4,28; 8,17] <0,0001
TSTQ4	309	82,18 (23,58)	287	94,48 (19,63)	11,03 (15,89)	309	79,95 (23,65)	283	85,39 (24,26)	2,79 (16,01)	8,24 [5,75; 10,74] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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; SD: Standardabweichung

Schlafeffizienz

Ergebnisse Schlafeffizienz

SE (%)	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)		
Studie 301											
SE	309	68,39 (10,46)	287	81,24 (9,34)	12,51 (8,16)	309	66,39 (11,34)	283	74,39 (11,47)	5,91 (8,23)	6,6 [5,31; 7,88] <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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Schlafarchitektur

Latenz bis zum Erreichen des Schlafstadiums

Latenz (Minuten)	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 301											
Latenz bis Schlafstadium N1	309	46,02 (33,58)	287	20,91 (19,65)	-24,60 (20,39)	309	46,46 (33,88)	283	28,55 (26,27)	-16,50 (20,57)	-8,12 [-11,32; -4,93] <0,0001
Latenz bis Schlafstadium N2	309	49,27 (33,13)	287	23,65 (19,48)	-25,30 (21,45)	309	50,53 (34,39)	283	31,77 (27,98)	-16,40 (21,45)	-8,84 [-12,19; -5,48] <0,0001
Latenz bis Schlafstadium N3	300	44,32 (39,88)	273	39,48 (48,51)	-5,87 (34,81)	305	47,81 (50,13)	275	43,38 (43,28)	-2,31 (34,93)	-3,56 [-9,07; 1,94] 0,2044
Latenz bis REM-Schlaf	308	143,47 (54,53)	286	95,71 (43,0)	-48,30 (41,42)	309	151,23 (57,78)	283	122,24 (55,61)	-22,30 (41,66)	-26,0 [-32,51; -19,51] <0,0001
Latenz von Schlafbeginn ^d bis REM-Schlaf	308	100,56 (44,33)	286	76,13 (37,85)	-25,54 (34,92)	309	106,60 (49,81)	283	95,47 (46,45)	-6,15 (34,98)	-19,4 [-24,87; -13,92] <0,0001
Latenz von Einschlafen ^e bis REM-Schlaf	308	81,29 (41,71)	286	68,08 (35,3)	-14,92 (32,12)	309	85,89 (46,42)	283	81,71 (41,68)	-0,55 (32,34)	-14,4 [-19,43; -9,33] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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).

d: Schlafbeginn (Sleep Onset) ist definiert als erste Epoche (d. h. 30 Sekunden) von Schlafstadium N2, N3 oder REM, oder die ersten drei zusammenhängenden Epochen

Latenz (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)		

(d. h. 1,5 Minuten) von Schlafstadium N1.

e: Einschlafen (Persistent Sleep) ist definiert als Beginn der ersten zusammenhängenden 20 Epochen (d. h. 10 Minuten), die als nicht wach gewertet werden.

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; SD: Standardabweichung

Dauer des Schlafstadiums N1 nach Nachtquartil

N1DURQ (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)		
Studie 301											
N1DURQ1	309	7,55 (5,14)	287	9,81 (6,44)	2,22 (4,54)	309	7,17 (4,90)	283	8,72 (5,62)	1,51 (4,55)	0,71 [-0,0; 1,42] 0,0510
N1DURQ2	309	8,55 (5,14)	287	9,93 (6,96)	1,31 (4,55)	309	8,38 (5,33)	283	9,35 (5,9)	0,58 (4,57)	0,74 [0,02; 1,45] 0,0432
N1DURQ3	309	9,31 (5,60)	287	10,4 (6,52)	1,23 (4,36)	309	8,70 (5,40)	283	9,74 (5,44)	0,82 (4,38)	0,4 [-0,28; 1,08] 0,2495
N1DURQ4	309	10,32 (6,22)	287	12,6 (7,65)	2,21 (5,06)	309	9,84 (6,02)	283	10,83 (6,29)	0,71 (5,08)	1,5 [0,71; 2,3] 0,0002

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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

N1DURQ (Minuten)	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)		

begonnen 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; SD: Standardabweichung

Dauer des Schlafstadiums N2 nach Nachtquartil

N2DURQ (Minuten)	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 301											
N2DURQ1	309	33,19 (15,85)	287	47,08 (15,78)	12,94 (13,29)	309	31,83 (15,13)	283	43,05 (17,23)	9,83 (13,36)	3,11 [1,03; 5,19] 0,0035
N2DURQ2	309	51,03 (15,88)	287	59,84 (14,86)	8,61 (12,50)	309	49,89 (15,80)	283	55,36 (16,09)	3,65 (12,57)	4,96 [3,0; 6,92] <0,0001
N2DURQ3	309	54,07 (14,17)	287	62,26 (14,02)	8,14 (11,43)	309	53,16 (15,90)	283	58,12 (15,36)	2,98 (11,50)	5,16 [3,36; 6,95] <0,0001
N2DURQ4	309	45,87 (16,82)	287	53,21 (16,25)	6,40 (12,04)	309	45,49 (16,71)	283	48,01 (17,63)	1,29 (12,11)	5,11 [3,22; 7,0] <0,0001

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

N2DURQ (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)		
<p>Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Dauer des Schlafstadiums N3 nach Nachtquartil

N3DURQ (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)		
Studie 301											
N3DURQ1	309	14,40 (13,38)	287	19,87 (15,59)	5,89 (11,36)	309	13,96 (11,94)	283	17,26 (14,95)	2,69 (11,43)	3,19 [1,41; 4,97] 0,0005
N3DURQ2	309	16,02 (13,50)	287	14,27 (12,21)	-1,51 (9,39)	309	15,57 (12,25)	283	13,62 (12,18)	-1,13 (9,44)	-0,38 [-1,85; 1,09] 0,6113
N3DURQ3	309	8,61 (9,19)	287	6,26 (7,83)	-2,46 (6,70)	309	9,11 (9,31)	283	7,2 (9,19)	-1,47 (6,73)	-0,99 [-2,04; 0,06] 0,0634

N3DURQ (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)		
N3DURQ4	309	4,14 (6,62)	287	2,7 (5,03)	-1,26 (4,13)	309	4,47 (6,87)	283	3,32 (5,89)	-0,60 (4,17)	-0,66 [-1,31; -0,02] 0,0448

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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; SD: Standardabweichung

Dauer des Schlafstadiums REM nach Nachtquartil

REMDURQ (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)			
Studie 301												
REMDURQ1	309	4,87 (5,92)	287	11,01 (8,17)	6,30 (6,49)	309	4,40 (6,02)	283	8,03 (7,24)	3,10 (6,52)	3,2 [2,18; 4,22] <0,0001	
REMDURQ2	309	16,85 (9,04)	287	20,1 (8,8)	3,71 (7,28)	309	15,40 (8,88)	283	18,26 (9,35)	1,94 (7,31)	1,77 [0,63; 2,91] 0,0025	

REMDURQ (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)		
REMDURQ3	309	21,62 (9,89)	287	24,53 (10,38)	2,53 (7,73)	309	21,11 (9,82)	283	22,82 (9,79)	1,27 (7,79)	1,26 [0,05; 2,48] 0,0414
REMDURQ4	309	21,85 (10,53)	287	25,97 (11,72)	3,64 (8,38)	309	20,15 (10,45)	283	23,23 (11,64)	1,38 (8,47)	2,25 [0,93; 3,57] 0,0008

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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; SD: Standardabweichung

Anzahl der Aufwachphasen

NAW (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)			
Studie 301												
NAW	309	12,19 (5,04)	287	13,02 (6,33)	1,19 (3,99)	309	12,91 (5,15)	283	12,49 (5,32)	-0,09 (4,01)	1,29 [0,66; 1,91] 0,0001	

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. Zwischen den

NAW (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>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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Anzahl der Aufwachphasen nach Schlafstunde

NAWH (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)		
Studie 301											
NAWH1	275	1,09 (0,96)	251	1,15 (0,93)	0,06 (0,79)	274	1,21 (1,10)	240	1,25 (1,05)	0,07 (0,81)	-0,01 [-0,15; 0,12] 0,8513
NAWH2	307	1,58 (1,07)	286	1,49 (1,06)	-0,06 (0,90)	304	1,75 (1,20)	277	1,71 (1,18)	0,03 (0,90)	-0,09 [-0,23; 0,05] 0,2082
NAWH3	308	1,70 (0,95)	287	1,59 (1,13)	-0,10 (0,89)	307	1,88 (1,12)	281	1,73 (1,21)	-0,09 (0,89)	-0,01 [-0,15; 0,13] 0,8956

NAWH (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)		
NAWH4	309	1,65 (1,12)	287	1,74 (1,24)	0,08 (0,86)	309	1,76 (1,09)	283	1,71 (1,05)	-0,04 (0,86)	0,12 [-0,01; 0,26] 0,0699
NAWH5	309	1,63 (1,04)	287	1,76 (1,19)	0,20 (0,87)	309	1,65 (1,06)	283	1,59 (0,97)	0,08 (0,88)	0,11 [-0,03; 0,25] 0,1105
NAWH6	309	1,63 (1,10)	287	1,79 (1,25)	0,17 (0,94)	309	1,78 (1,09)	283	1,66 (1,13)	-0,00 (0,95)	0,18 [0,03; 0,32] 0,0203
NAWH7	309	1,76 (1,15)	287	1,83 (1,27)	0,17 (0,91)	309	1,72 (1,09)	283	1,64 (1,13)	-0,08 (0,91)	0,25 [0,11; 0,39] 0,0007
NAWH8	309	1,40 (1,14)	287	1,76 (1,25)	0,35 (0,92)	309	1,52 (1,16)	283	1,42 (1,1)	-0,03 (0,93)	0,38 [0,24; 0,53] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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; SD: Standardabweichung

Anzahl der Aufwachphasen nach Nachtquartil

NAWQ (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)		
Studie 301											
NAWQ1	307	2,49 (1,55)	286	2,56 (1,59)	0,15 (1,32)	304	2,73 (1,83)	277	2,8 (1,79)	0,17 (1,34)	-0,01 [-0,22; 0,2] 0,8928
NAWQ2	309	3,34 (1,62)	287	3,32 (2,03)	0,01 (1,39)	309	3,61 (1,75)	283	3,43 (1,77)	-0,14 (1,40)	0,15 [-0,07; 0,37] 0,1793
NAWQ3	309	3,26 (1,75)	287	3,55 (2,08)	0,38 (1,49)	309	3,43 (1,72)	283	3,25 (1,73)	0,07 (1,49)	0,31 [0,08; 0,55] 0,0082
NAWQ4	309	3,16 (1,85)	287	3,59 (2,15)	0,53 (1,49)	309	3,23 (1,81)	283	3,07 (1,82)	-0,11 (1,50)	0,64 [0,41; 0,88] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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; SD: Standardabweichung

Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte

Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)

Subgruppen Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST)

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,1568											
≥ 65 Jahre	120	309,85 (63,35)	28	366,14 (82,58)	55,80 (43,60)	122	314,42 (54,99)	11	379,3 (75,08)	30,20 (44,84)	25,5 [14,39; 36,69] <0,0001
< 65 Jahre	189	315,29 (53,69)	45	384,01 (101,35)	55,80 (47,84)	187	316,84 (52,03)	15	358,66 (72,17)	39,80 (49,50)	16,1 [6,22; 25,91] 0,0014
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,6328											
≥ 25	182	311,16 (58,83)	39	387,23 (94,48)	57,70 (47,08)	192	314,22 (52,81)	16	374,66 (81,28)	37,80 (48,64)	19,8 [10,21; 29,47] 0,0001
< 25	127	316,07 (55,89)	34	365,6 (94,37)	51,60 (46,99)	117	318,62 (53,81)	10	355,76 (58,43)	31,60 (47,70)	20,0 [8,26; 31,65] 0,0008
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,6098											
hell	273	314,46 (56,0)	65	370,52 (92,79)	56,20 (45,11)	277	319,62 (50,17)	24	375,89 (67,95)	37,40 (46,10)	18,9 [11,3; 26,44] <0,0001
nicht-hell	36	303,43 (68,61)	8	431,05 (95,96)	47,70 (59,10)	32	283,58 (66,69)	2	265,4 (57,13)	17,70 (69,24)	30,0 [-0,11; 60,03] 0,0508

stTST (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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,9478											
Männlich	110	319,08 (54,63)	18	378,97 (99,71)	50,90 (46,25)	100	310,35 (55,19)	7	351,54 (77,65)	28,80 (47,60)	22,1 [9,35; 34,86] 0,0008
Weiblich	199	309,92 (59,05)	55	376,56 (93,54)	57,00 (47,40)	209	318,54 (52,06)	19	373,23 (72,04)	38,10 (48,72)	18,9 [9,74; 28,12] 0,0001
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,9856											
Europa	207	317,47 (55,06)	54	363,46 (81,14)	54,90 (43,45)	204	323,89 (51,32)	15	375,75 (60,27)	34,50 (44,85)	20,4 [11,89; 28,85] <0,0001
nicht-Europa	102	304,46 (61,79)	19	416,07 (118,73)	56,30 (53,63)	105	300,34 (53,43)	11	355,99 (88,7)	35,70 (55,33)	20,6 [5,99; 35,19] 0,0059
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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung

**Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender -
Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) -**

sTST Studie ^a Zeitpunkt	Daridorexant 50 mg N n (%)	Best-Supportive-Care ^b N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	278 (89.7)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12

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)		
Studie 301 => 303											
sTST	309	313,18 (57,60)	73	377,16 (94,4)	61,70 (53,26)	309	315,89 (53,14)	26	367,39 (72,67)	39,70 (60,29)	22,0 [13,07; 30,84] <0,0001

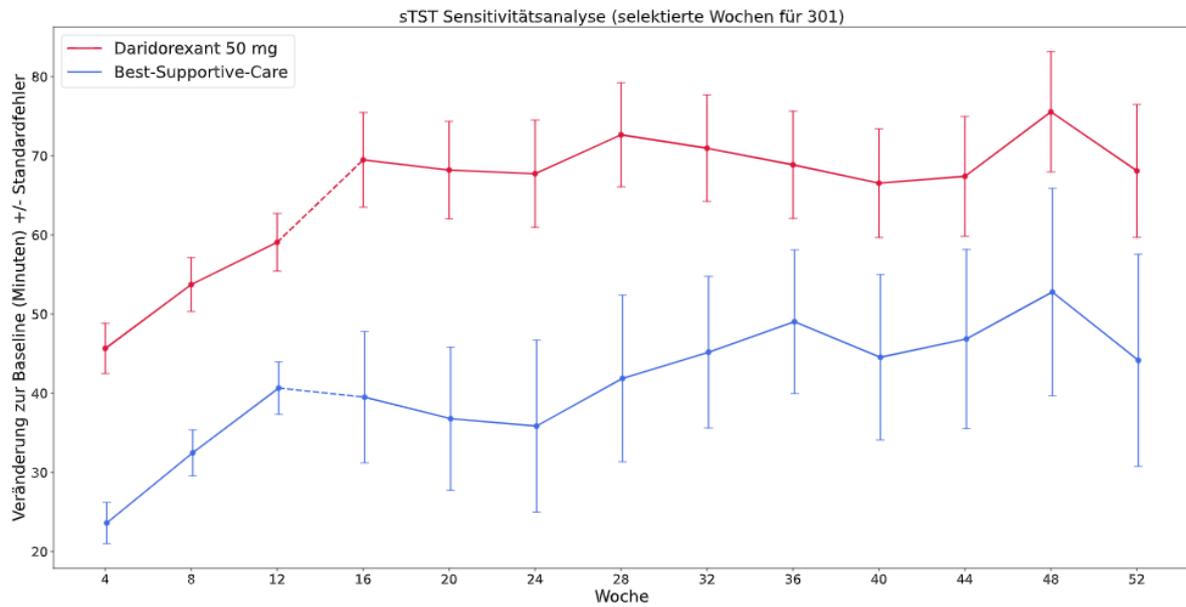
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. 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.

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; SD: Standardabweichung

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12



N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	298	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	301	296	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

Ergebnisse für Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase

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)		
Studie 301 => 303											
sTST	309	313,18 (57,60)	73	377,16 (94,4)	55,00 (46,93)	309	315,89 (53,14)	26	367,39 (72,67)	35,60 (48,16)	19,4 [11,96; 26,77] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung 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)

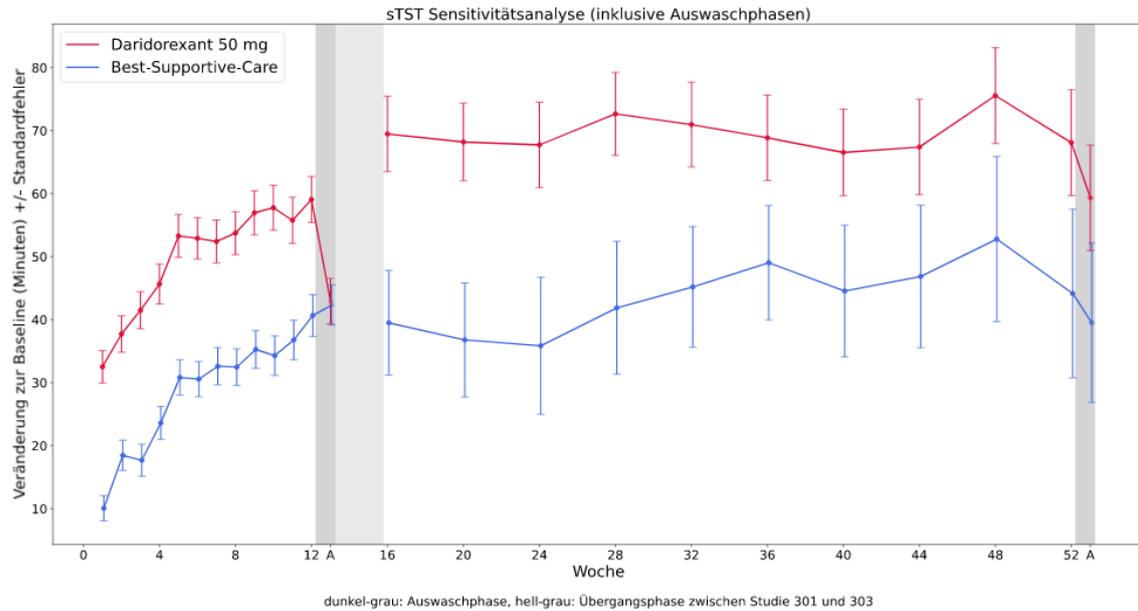
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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

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; SD: Standardabweichung

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Empfundene Gesamtschlafdauer (Subjective Total Sleep Time, sTST) unter Einschluss der Auswaschphase



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A	
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	281	115	113	105	99	97	97	97	94	90	87	73	85
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	274	51	48	47	40	41	40	40	37	35	36	26	31

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

Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts

IDQTOT (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: 0,3585											
≥ 65 Jahre	120	72,0 (26,44)	28	48,38 (30,17)	-19,90 (16,54)	122	69,9 (24,52)	11	43,39 (18,75)	-11,10 (17,01)	-8,79 [-13,01; -4,56] <0,0001
< 65 Jahre	189	76,12 (24,24)	45	50,56 (28,52)	-18,00 (16,63)	186	75,94 (24,49)	15	60,56 (35,94)	-11,50 (17,18)	-6,5 [-9,93; -3,07] 0,0002
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,3622											
≥ 25	182	72,52 (26,12)	39	49,38 (28,99)	-18,50 (17,00)	192	72,08 (25,94)	16	47,9 (31,3)	-10,70 (17,60)	-7,89 [-11,36; -4,42] <0,0001
< 25	127	77,39 (23,52)	34	50,12 (29,39)	-19,50 (16,57)	116	75,98 (22,22)	10	61,93 (29,0)	-13,00 (16,80)	-6,54 [-10,67; -2,41] 0,0019
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,393											
hell	273	74,85 (24,68)	64	52,06 (28,29)	-18,60 (16,69)	276	74,11 (24,75)	24	50,16 (27,62)	-11,90 (16,95)	-6,7 [-9,49; -3,91] <0,0001
nicht-hell	36	72,02 (28,79)	9	33,11 (30,01)	-21,87 (17,94)	32	68,74 (23,54)	2	90,92 (53,44)	-5,94 (21,27)	-15,9 [-25,07; -6,8] 0,0009

IDQTOT (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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,9812											
Männlich	110	75,77 (26,65)	18	54,54 (31,91)	-17,91 (15,42)	99	76,92 (25,85)	7	69,8 (31,58)	-8,66 (15,82)	-9,25 [-13,51; -4,99] <0,0001
Weiblich	199	73,83 (24,33)	55	48,15 (28,08)	-19,40 (17,49)	209	71,95 (23,95)	19	47,21 (28,75)	-12,80 (17,93)	-6,64 [-10,02; -3,26] 0,0001
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,236											
Europa	207	75,75 (24,34)	53	53,3 (27,64)	-19,40 (16,11)	203	77,3 (25,39)	15	52,29 (19,55)	-13,10 (16,53)	-6,32 [-9,46; -3,19] 0,0001
nicht-Europa	102	72,02 (26,69)	20	40,25 (31,0)	-17,58 (18,48)	105	66,3 (21,44)	11	54,66 (42,53)	-8,59 (19,16)	-8,99 [-14,03; -3,94] 0,0005
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
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,2491											
≥ 65 Jahre	120	31,18 (11,17)	28	21,17 (13,3)	-8,66 (7,05)	122	30,51 (10,2)	11	18,47 (7,86)	-5,00 (7,23)	-3,66 [-5,46; -1,86] 0,0001
< 65 Jahre	189	32,99 (10,11)	45	22,04 (11,69)	-7,67 (6,96)	186	33,31 (10,12)	15	25,91 (15,45)	-5,29 (7,20)	-2,37 [-3,81; -0,94] 0,0012
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,2951											
≥ 25	182	31,34 (10,92)	39	21,38 (12,13)	-8,04 (7,04)	192	31,33 (10,8)	16	20,24 (13,29)	-4,93 (7,29)	-3,12 [-4,56; -1,68] <0,0001
< 25	127	33,65 (9,89)	34	22,08 (12,55)	-8,31 (7,19)	116	33,65 (9,06)	10	26,79 (12,46)	-5,80 (7,27)	-2,51 [-4,3; -0,72] 0,0059
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,3597											
hell	273	32,44 (10,41)	64	22,69 (11,91)	-7,97 (6,99)	276	32,43 (10,31)	24	21,53 (11,84)	-5,38 (7,14)	-2,59 [-3,77; -1,42] <0,0001
nicht-hell	36	31,16 (11,66)	9	14,66 (13,0)	-9,63 (7,68)	32	30,25 (9,48)	2	37,57 (24,65)	-3,23 (9,11)	-6,4 [-10,32; -2,47] 0,0017
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,7912											
Männlich	110	32,83 (11,34)	18	24,42 (14,28)	-7,68 (6,48)	99	33,43 (10,65)	7	28,98 (14,31)	-3,94 (6,67)	-3,74 [-5,53; -1,95] 0,0001

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)		
Weiblich	199	31,99 (10,11)	55	20,81 (11,51)	-8,38 (7,36)	209	31,62 (10,0)	19	20,47 (12,27)	-5,84 (7,55)	-2,54 [-3,96; -1,12] 0,0005
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,234											
Europa	207	32,84 (10,26)	53	23,18 (11,67)	-8,35 (6,83)	203	33,67 (10,55)	15	22,36 (8,26)	-5,86 (7,02)	-2,5 [-3,83; -1,17] 0,0002
nicht-Europa	102	31,17 (11,1)	20	17,78 (13,16)	-7,60 (7,64)	105	29,36 (8,95)	11	23,31 (18,3)	-4,09 (7,91)	-3,51 [-5,6; -1,42] 0,0011
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
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Symptomskalen zur Stimmung

IDQMOOD (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: 0,4378											
≥ 65 Jahre	120	18,88 (8,86)	28	13,18 (8,84)	-5,35 (5,10)	122	18,08 (8,43)	11	11,49 (5,5)	-2,60 (5,25)	-2,75 [-4,05; -1,44] <0,0001
< 65 Jahre	189	20,31 (8,33)	45	13,7 (9,32)	-5,00 (5,55)	186	19,75 (8,95)	15	15,99 (10,96)	-2,78 (5,73)	-2,22 [-3,36; -1,08] 0,0001
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,3526											
≥ 25	182	19,2 (8,9)	39	13,76 (9,27)	-5,07 (5,56)	192	19,17 (8,67)	16	12,96 (9,34)	-2,37 (5,74)	-2,7 [-3,83; -1,56] <0,0001
< 25	127	20,54 (8,01)	34	13,19 (8,98)	-5,32 (5,25)	116	18,95 (8,97)	10	15,89 (9,14)	-3,35 (5,33)	-1,97 [-3,28; -0,66] 0,0032
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8033											
hell	273	19,77 (8,46)	64	14,13 (9,0)	-5,11 (5,42)	276	19,25 (8,78)	24	13,11 (8,33)	-2,83 (5,53)	-2,28 [-3,19; -1,37] <0,0001
nicht-hell	36	19,59 (9,37)	9	9,01 (8,84)	-5,67 (5,57)	32	17,73 (8,75)	2	25,79 (14,85)	-1,23 (6,68)	-4,44 [-7,3; -1,59] 0,0027
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,7724											
Männlich	110	20,07 (8,86)	18	14,18 (9,41)	-5,00 (4,92)	99	20,56 (8,98)	7	19,86 (8,82)	-1,94 (5,05)	-3,05 [-4,41; -1,69] <0,0001
Weiblich	199	19,58 (8,4)	55	13,28 (9,05)	-5,22 (5,70)	209	18,39 (8,6)	19	11,96 (8,59)	-3,10 (5,84)	-2,12 [-3,22; -1,02] 0,0002

IDQMOOD (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)		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,2913											
Europa	207	20,0 (8,35)	53	14,45 (8,73)	-5,36 (5,19)	203	20,29 (9,06)	15	13,75 (5,93)	-3,23 (5,33)	-2,12 [-3,13; -1,11] <0,0001
nicht-Europa	102	19,24 (8,98)	20	10,99 (9,74)	-4,54 (6,04)	105	16,76 (7,7)	11	14,55 (12,72)	-1,83 (6,25)	-2,71 [-4,36; -1,05] 0,0014
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
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Subgruppen Tagesaktivität, selbstbewertet anhand der Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Symptomskalen zur Tagesschläfrigkeit

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,5454											
≥ 65 Jahre	120	21,94 (7,39)	28	14,03 (8,74)	-5,96 (4,91)	122	21,31 (7,05)	11	13,43 (5,85)	-3,57 (5,05)	-2,38 [-3,64; -1,13] 0,0002
< 65 Jahre	189	22,82 (7,08)	45	14,83 (7,94)	-5,35 (4,85)	186	22,89 (6,82)	15	18,66 (10,07)	-3,45 (5,03)	-1,89 [-2,89; -0,89] 0,0002
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,5669											
≥ 25	182	21,98 (7,49)	39	14,24 (8,11)	-5,47 (4,95)	192	21,59 (7,43)	16	14,7 (9,19)	-3,39 (5,14)	-2,08 [-3,1; -1,07] 0,0001
< 25	127	23,2 (6,74)	34	14,85 (8,42)	-5,92 (4,95)	116	23,37 (5,92)	10	19,25 (7,76)	-3,84 (5,02)	-2,08 [-3,31; -0,85] 0,0009
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,1919											
hell	273	22,64 (6,99)	64	15,24 (7,98)	-5,55 (4,89)	276	22,43 (6,94)	24	15,52 (8,01)	-3,73 (5,00)	-1,82 [-2,64; -1,0] <0,0001
nicht-hell	36	21,27 (8,72)	9	9,45 (8,45)	-6,51 (5,23)	32	20,76 (6,9)	2	27,57 (13,94)	-1,45 (6,22)	-5,06 [-7,73; -2,38] 0,0003
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,904											
Männlich	110	22,87 (7,49)	18	15,94 (9,05)	-5,24 (4,63)	99	22,93 (7,26)	7	20,96 (8,55)	-2,77 (4,76)	-2,46 [-3,74; -1,18] 0,0002
Weiblich	199	22,26 (7,05)	55	14,06 (7,94)	-5,85 (5,08)	209	21,94 (6,79)	19	14,79 (8,51)	-3,88 (5,23)	-1,97 [-2,95; -0,99] 0,0001

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)		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,2772											
Europa	207	22,9 (6,61)	53	15,67 (7,73)	-5,73 (4,70)	203	23,34 (6,92)	15	16,19 (5,96)	-4,00 (4,84)	-1,73 [-2,65; -0,81] 0,0002
nicht-Europa	102	21,61 (8,25)	20	11,48 (8,85)	-5,44 (5,42)	105	20,18 (6,54)	11	16,8 (11,99)	-2,72 (5,63)	-2,72 [-4,2; -1,24] 0,0004
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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)

IDQTOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	306 (98.7)
Woche 2	309 (99.7)	303 (97.7)
Woche 3	304 (98.1)	301 (97.1)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	300 (96.8)
Woche 6	300 (96.8)	297 (95.8)
Woche 7	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 8	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	292 (94.2)	291 (93.9)
Woche 11	290 (93.5)	291 (93.9)
Woche 12	282 (91.0)	276 (89.0)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	107 (78.1)	48 (84.2)
Woche 28	101 (73.7)	39 (68.4)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	39 (68.4)
Woche 40	93 (67.9)	36 (63.2)
Woche 44	89 (65.0)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	35 (61.4)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12

IDSIQ (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 301 => 303											
IDQTOT	309	74,52 (25,16)	73	49,72 (28,98)	-22,00 (19,34)	308	73,55 (24,64)	26	53,29 (30,64)	-13,50 (21,76)	-8,44 [-11,65; -5,22] <0,0001
IDQALERT	309	32,29 (10,55)	73	21,7 (12,25)	-9,42 (8,21)	308	32,20 (10,23)	26	22,76 (13,13)	-6,06 (9,20)	-3,35 [-4,71; -1,99] <0,0001
IDQMOOD	309	19,75 (8,56)	73	13,5 (9,08)	-5,93 (6,21)	308	19,09 (8,77)	26	14,08 (9,2)	-3,38 (6,91)	-2,54 [-3,57; -1,52] <0,0001
IDQSLEEP	309	22,48 (7,21)	73	14,52 (8,21)	-6,62 (5,73)	308	22,26 (6,95)	26	16,45 (8,8)	-4,09 (6,46)	-2,53 [-3,48; -1,58] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

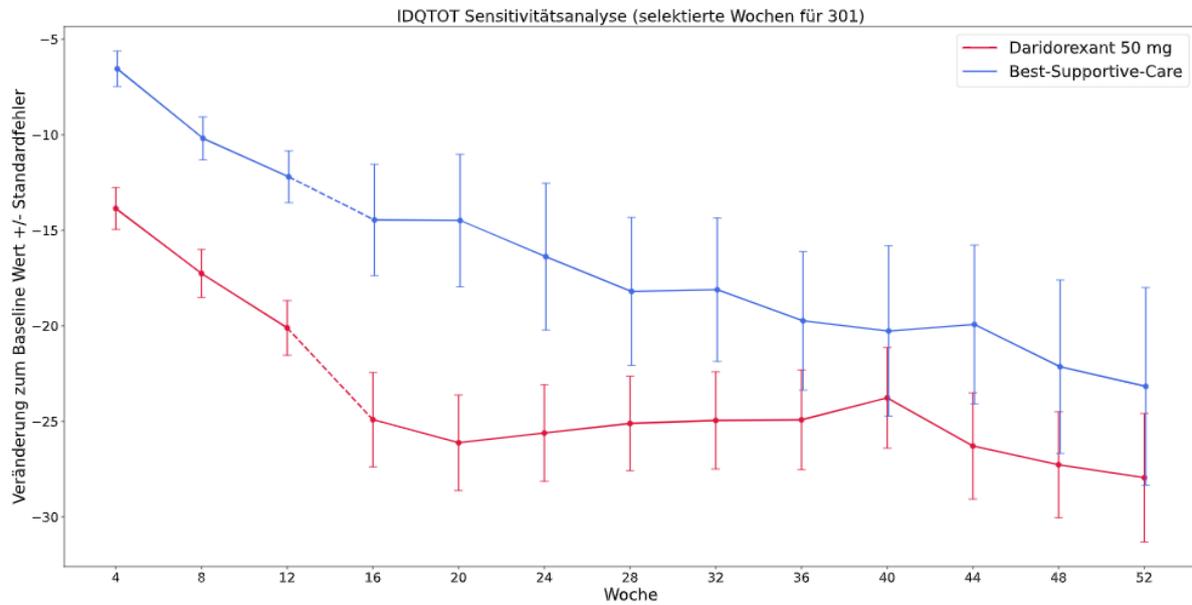
b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

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).

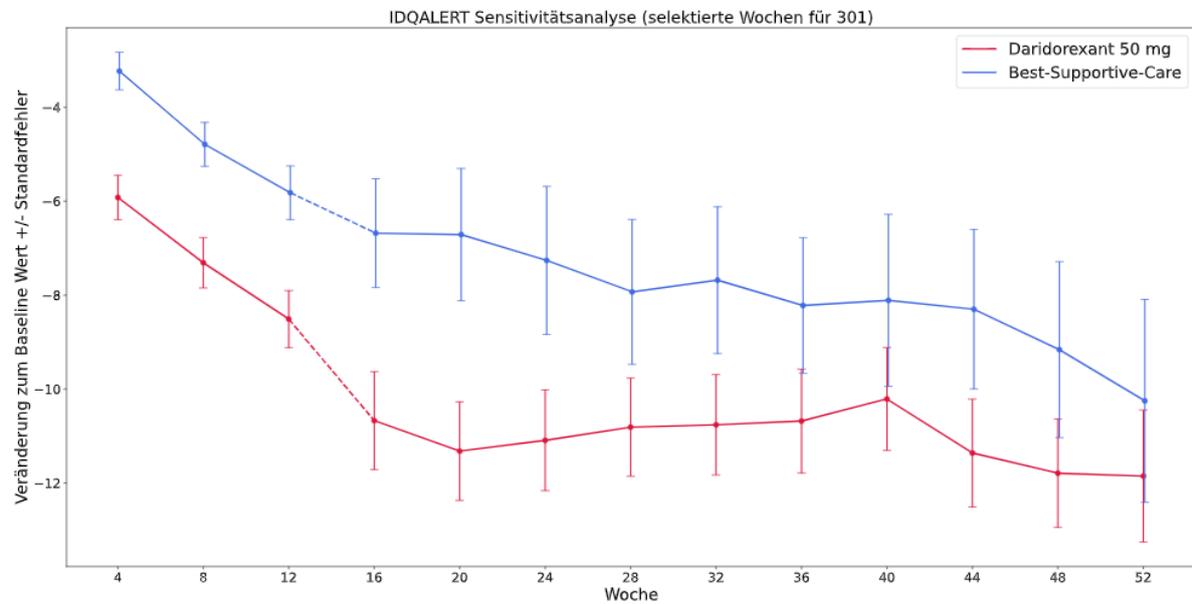
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

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; SD: Standardabweichung

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit unter Einschluss der Auswaschphase - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12

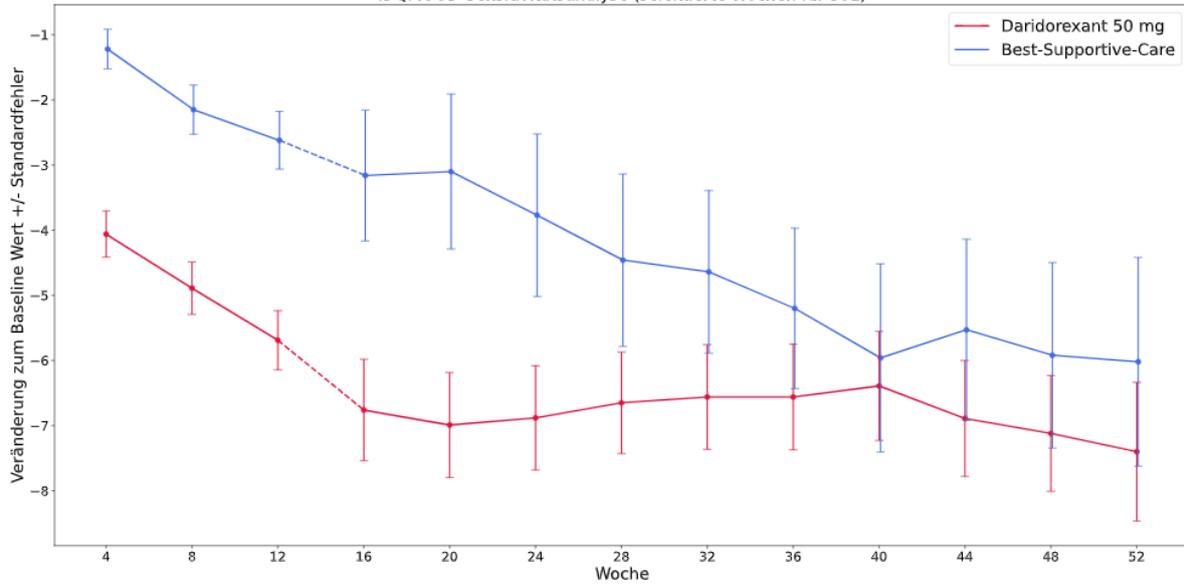


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



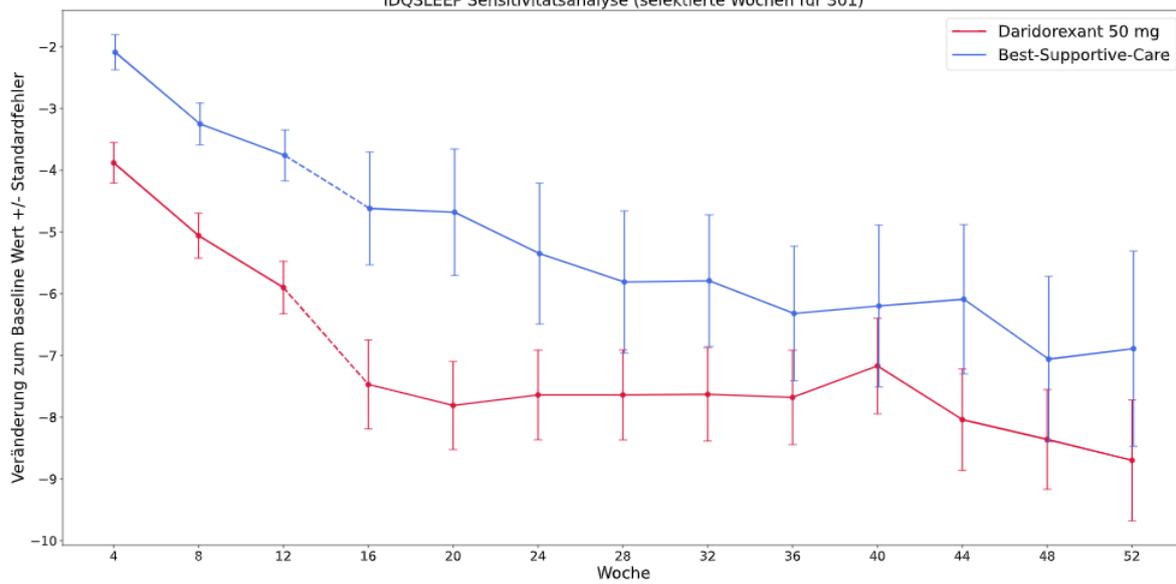
N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

IDQMOOD Sensitivitätsanalyse (selektierte Wochen für 301)



N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

IDQSLEEP Sensitivitätsanalyse (selektierte Wochen für 301)

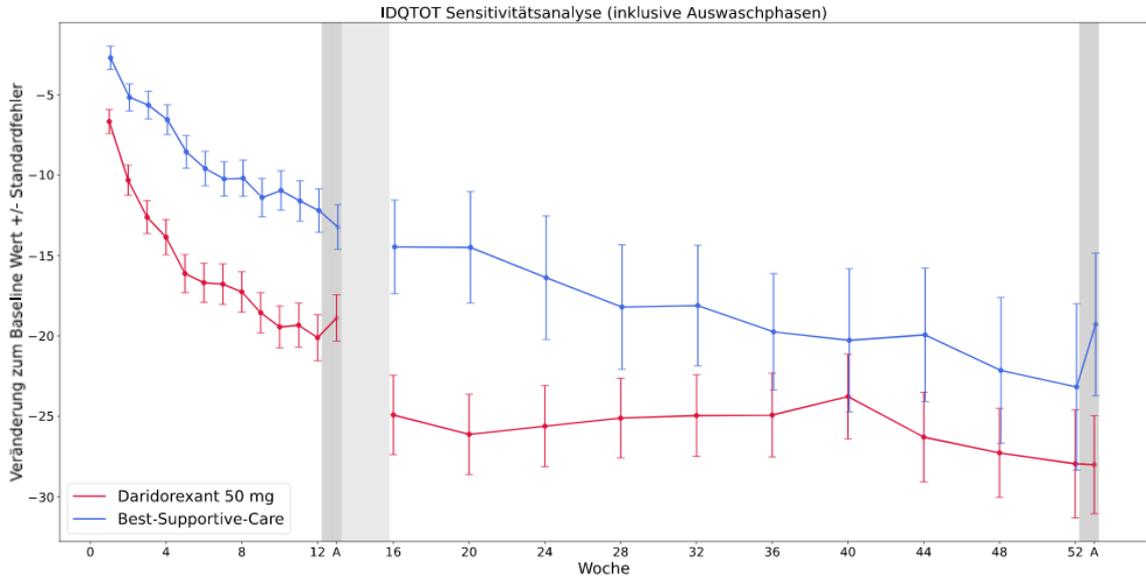


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

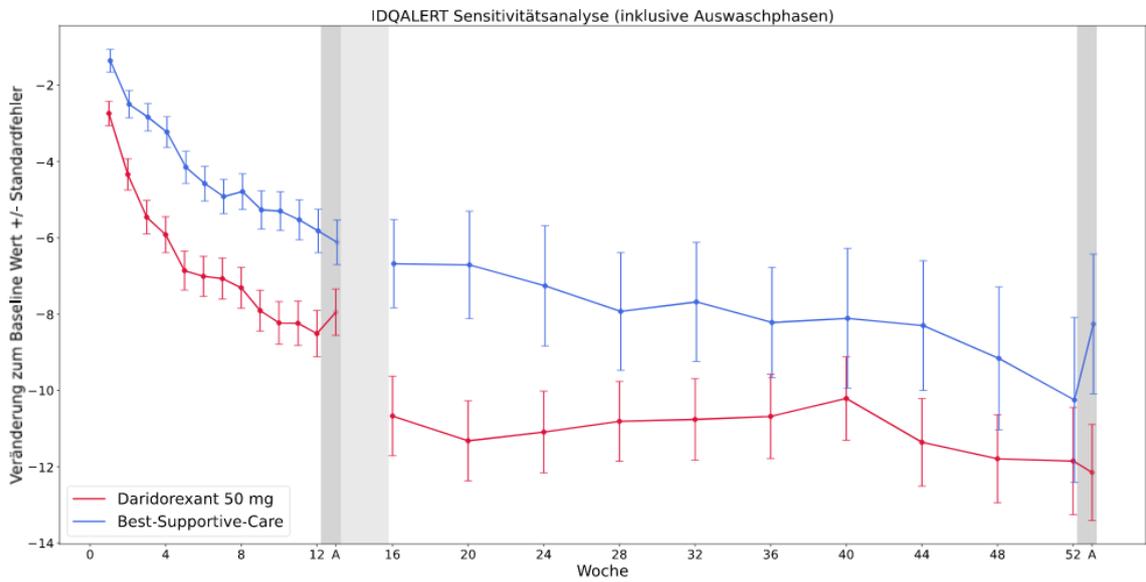
Ergebnisse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase

IDSIQ (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)		
Studie 301 => 303											
IDQTOT	309	74,52 (25,16)	73	49,72 (28,98)	-19,00 (16,96)	308	73,55 (24,64)	26	53,29 (30,64)	-11,60 (17,37)	-7,4 [-10,08; -4,72] <0,0001
IDQALERT	309	32,29 (10,55)	73	21,7 (12,25)	-8,16 (7,14)	308	32,20 (10,23)	26	22,76 (13,13)	-5,29 (7,32)	-2,87 [-4,0; -1,75] <0,0001
IDQMOOD	309	19,75 (8,56)	73	13,5 (9,08)	-5,19 (5,48)	308	19,09 (8,77)	26	14,08 (9,2)	-2,77 (5,62)	-2,42 [-3,29; -1,55] <0,0001
IDQSLEEP	309	22,48 (7,21)	73	14,52 (8,21)	-5,67 (4,97)	308	22,26 (6,95)	26	16,45 (8,8)	-3,57 (5,11)	-2,1 [-2,89; -1,31] <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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit unter Einschluss der Auswaschphase

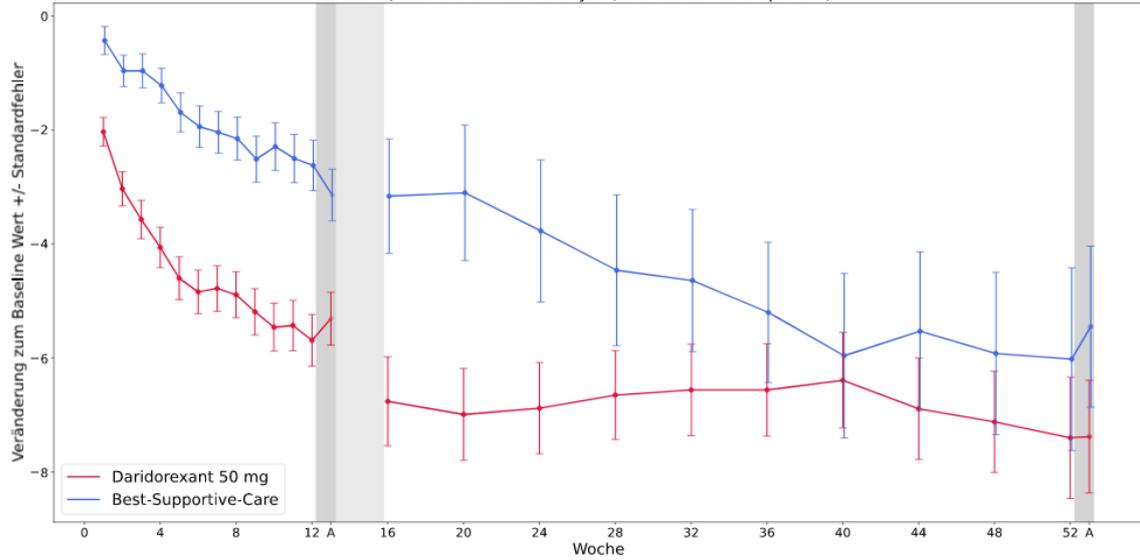


N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32

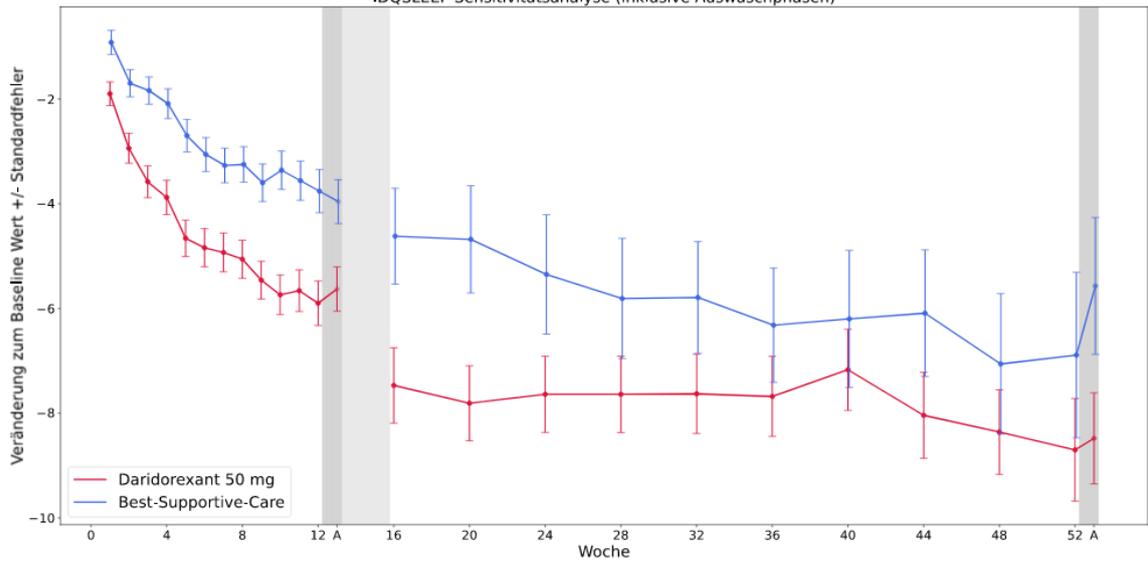
IDQMOOD Sensitivitätsanalyse (inklusive Auswaschphasen)



dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32

IDQSLEEP Sensitivitätsanalyse (inklusive Auswaschphasen)



dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32

Ergebnisse Einzelfragen zum Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)

IDSIQ Einzelfragen (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 301 => 303											
IDSII01	309	4,75 (1,91)	73	6,61 (2,11)	1,44 (1,28)	308	4,76 (1,91)	26	6,31 (2,28)	0,94 (1,32)	0,51 [0,3; 0,71] <0,0001
IDSII02	309	4,75 (1,87)	73	6,52 (2,05)	1,40 (1,25)	308	4,76 (1,88)	26	6,39 (2,26)	0,94 (1,29)	0,46 [0,26; 0,65] <0,0001
IDSII03	309	4,73 (2,20)	73	3,34 (2,12)	-1,20 (1,35)	308	4,65 (2,19)	26	3,3 (2,45)	-0,78 (1,38)	-0,41 [-0,63; -0,2] 0,0001
IDSII04	309	4,54 (2,36)	73	3,36 (2,32)	-1,04 (1,40)	308	4,48 (2,39)	26	3,52 (2,47)	-0,48 (1,44)	-0,56 [-0,78; -0,33] <0,0001
IDSII05	309	5,33 (2,24)	73	3,41 (2,36)	-1,66 (1,55)	308	5,17 (2,26)	26	3,89 (2,57)	-0,80 (1,60)	-0,86 [-1,11; -0,61] <0,0001
IDSII06	309	4,85 (2,33)	73	3,24 (2,34)	-1,28 (1,45)	308	4,60 (2,40)	26	3,18 (2,39)	-0,75 (1,49)	-0,53 [-0,76; -0,3] <0,0001
IDSII07	309	5,03 (2,22)	73	3,49 (2,31)	-1,20 (1,43)	308	4,84 (2,29)	26	3,49 (2,24)	-0,74 (1,48)	-0,45 [-0,68; -0,23] 0,0001
IDSII08	309	4,51 (1,79)	73	6,4 (2,03)	1,36 (1,23)	308	4,44 (1,74)	26	5,75 (2,31)	0,78 (1,27)	0,58 [0,38; 0,77] <0,0001
IDSII09	309	5,49 (1,95)	73	3,81 (2,21)	-1,30 (1,35)	308	5,43 (1,82)	26	3,92 (2,34)	-0,71 (1,39)	-0,59 [-0,8; -0,38] <0,0001

IDSIQ Einzelfragen (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)		
IDS110	309	3,95 (1,71)	73	6,06 (2,06)	1,54 (1,29)	308	3,96 (1,67)	26	5,83 (2,19)	0,99 (1,34)	0,55 [0,34; 0,75] <0,0001
IDS111	309	5,60 (2,03)	73	3,56 (2,15)	-1,52 (1,42)	308	5,46 (1,94)	26	3,96 (2,27)	-0,93 (1,47)	-0,59 [-0,81; -0,36] <0,0001
IDS112	309	5,78 (1,94)	73	3,71 (2,17)	-1,44 (1,35)	308	5,66 (1,88)	26	3,99 (2,25)	-0,94 (1,39)	-0,5 [-0,72; -0,29] <0,0001
IDS113	309	5,62 (2,04)	73	3,64 (2,16)	-1,35 (1,27)	308	5,58 (1,90)	26	4,24 (2,33)	-0,91 (1,32)	-0,44 [-0,64; -0,24] <0,0001
IDS114	309	4,49 (1,85)	73	6,25 (2,14)	1,29 (1,23)	308	4,40 (1,76)	26	5,93 (2,23)	0,90 (1,27)	0,39 [0,2; 0,59] 0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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)

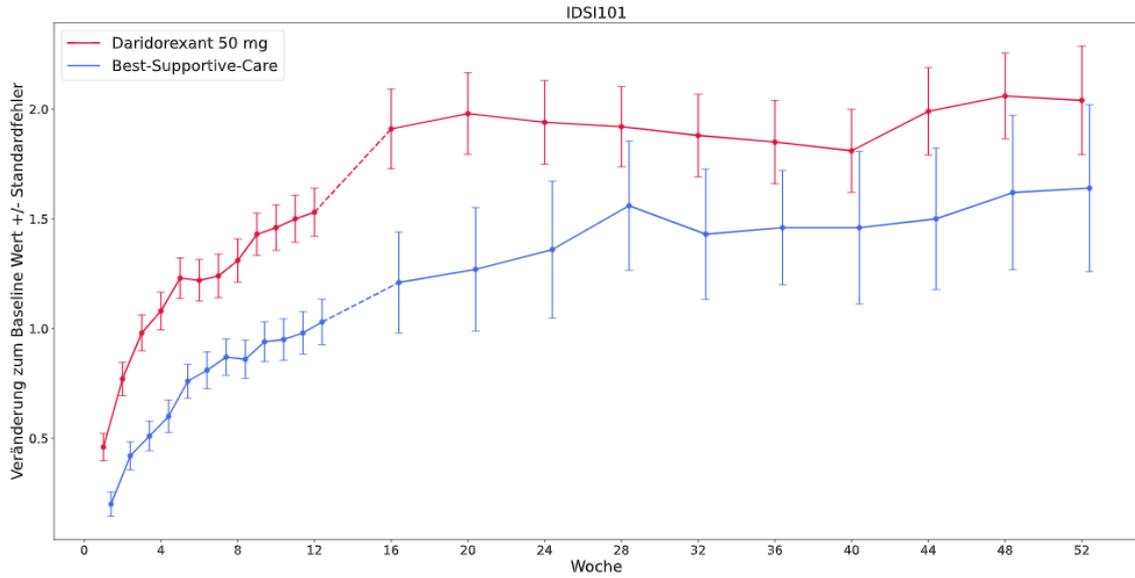
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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

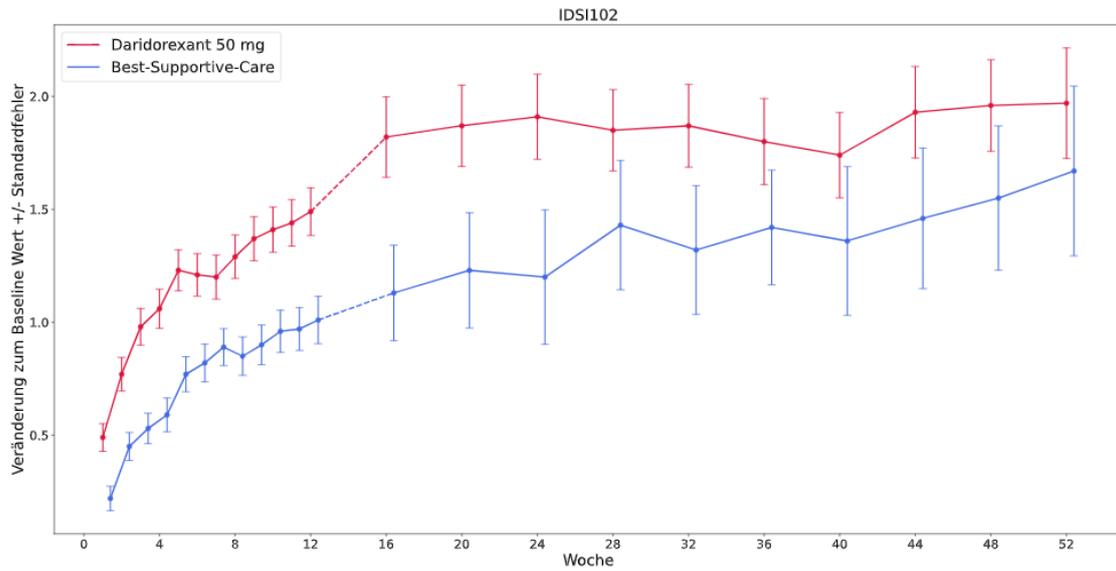
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); k.A.: Keine Angabe (für diese Werte konvergiert das zugrunde liegende Modell nicht.); KI: Konfidenzintervall;

LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

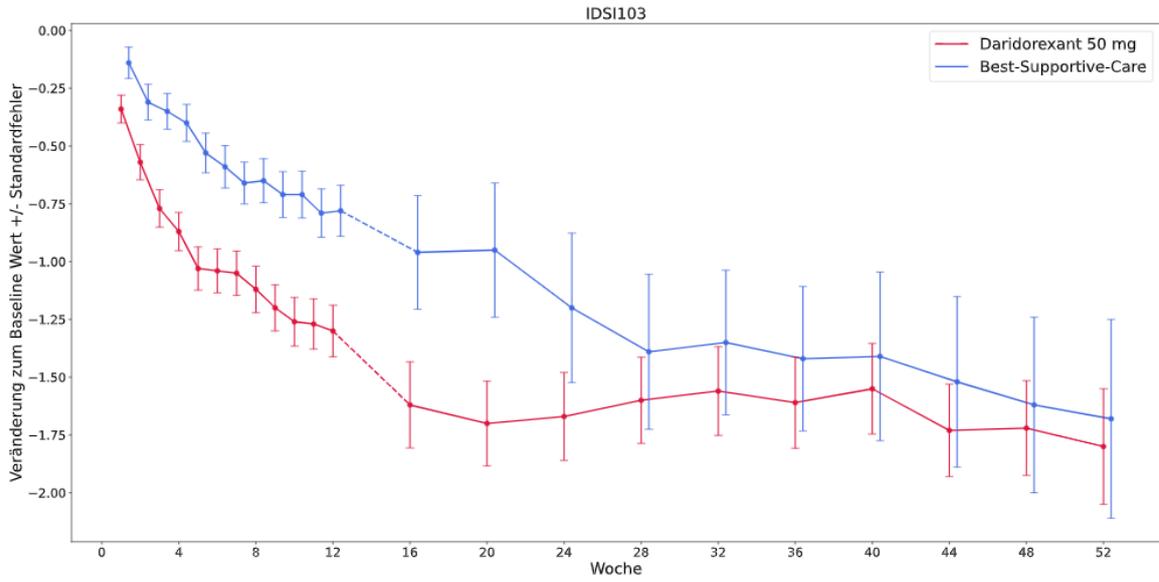
Abbildungen Einzelfragen zum Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)



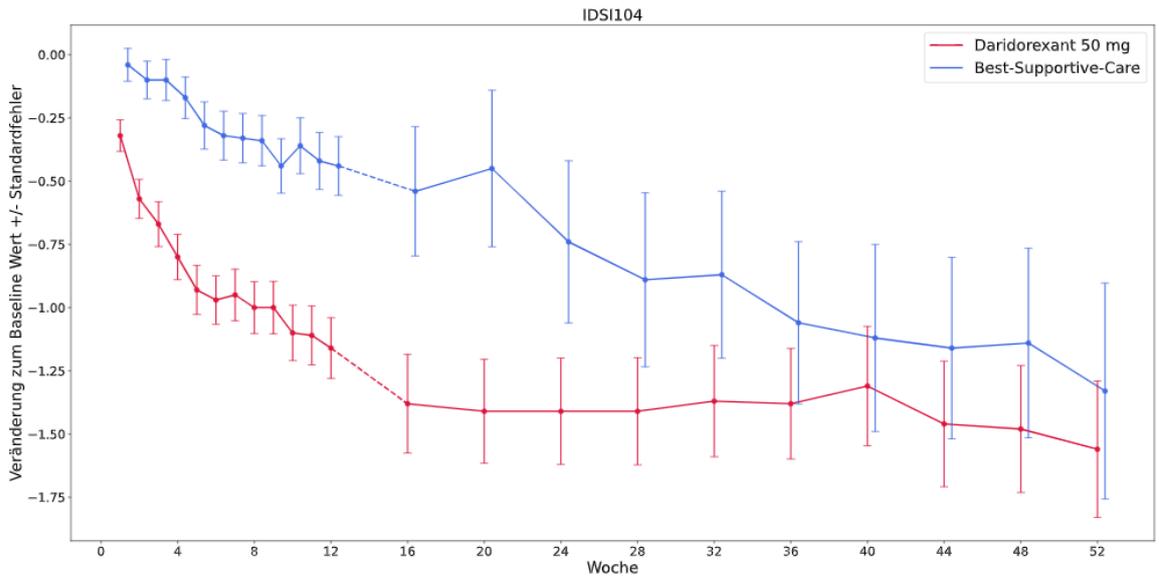
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



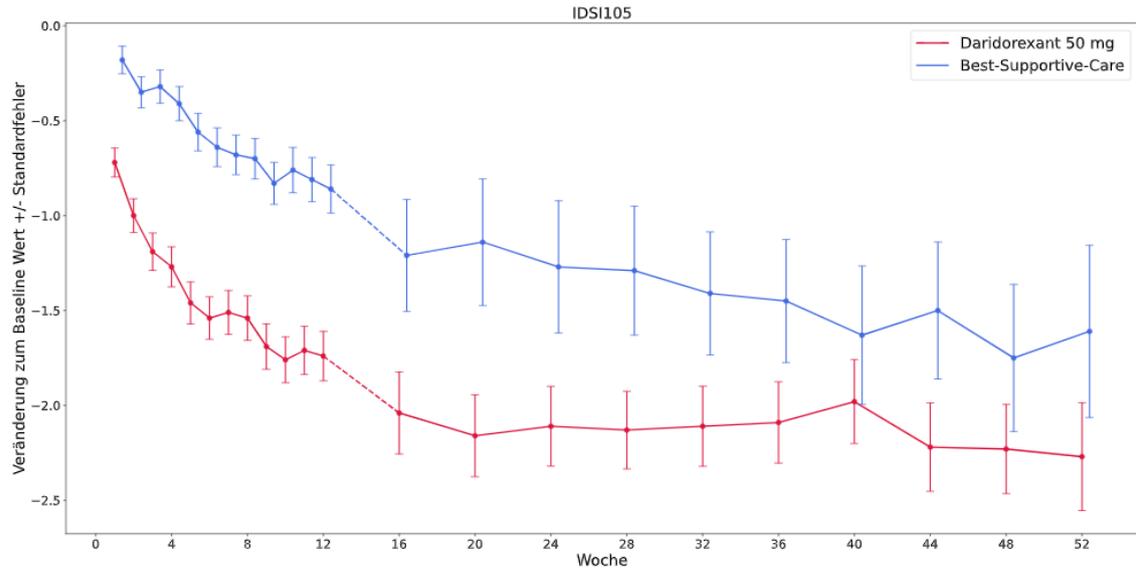
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



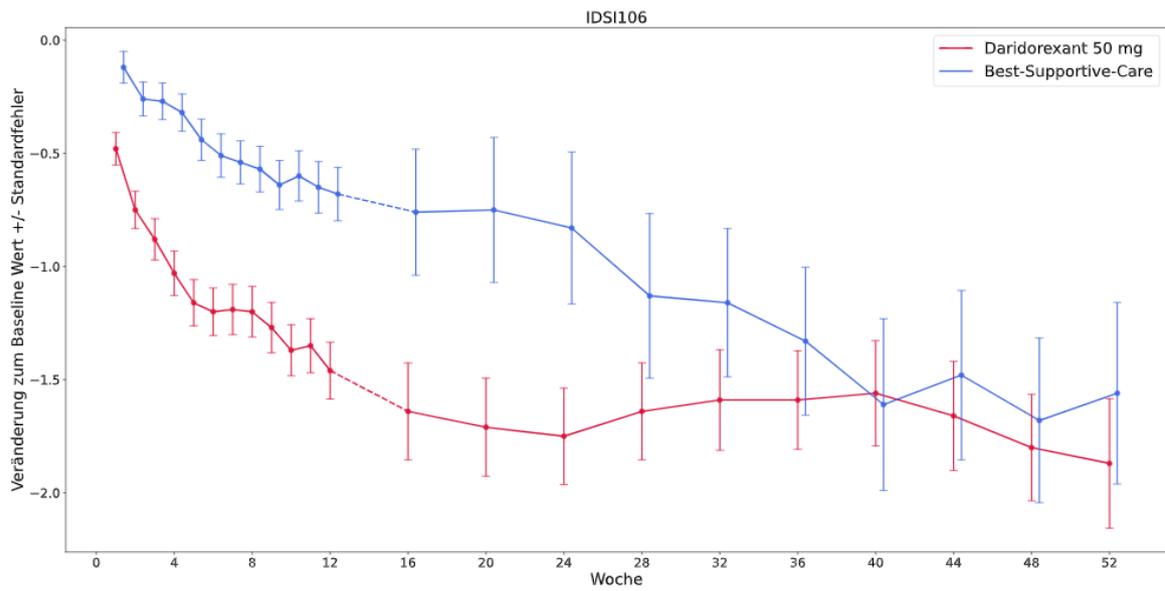
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



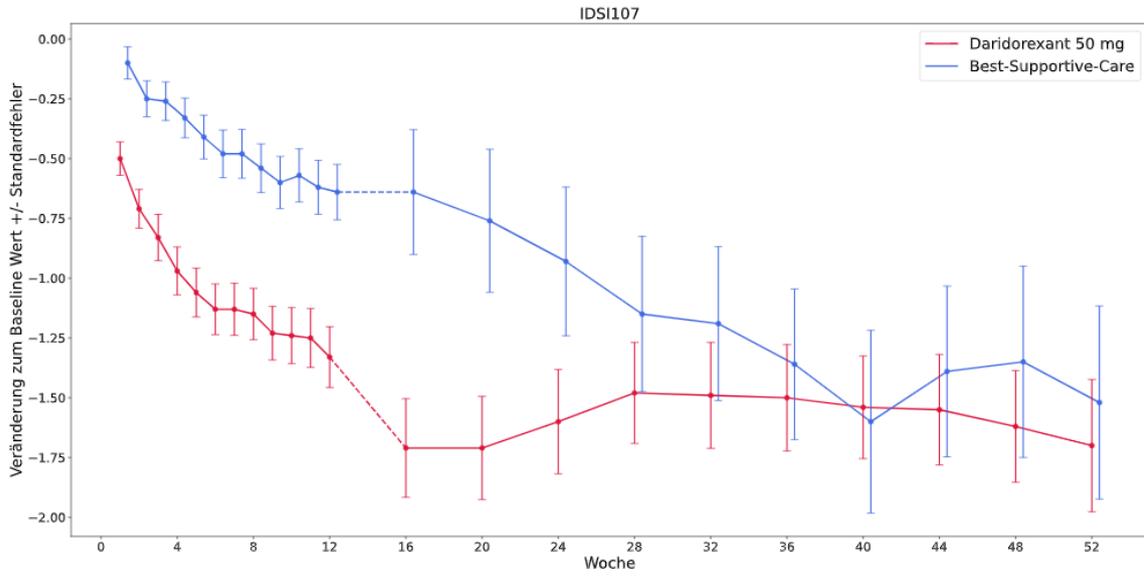
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



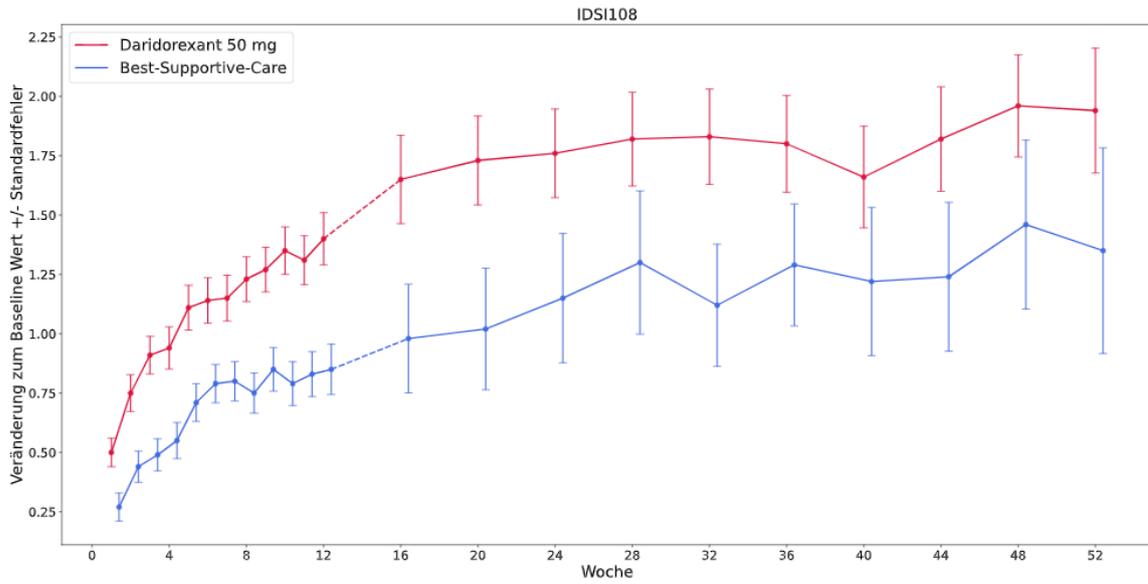
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



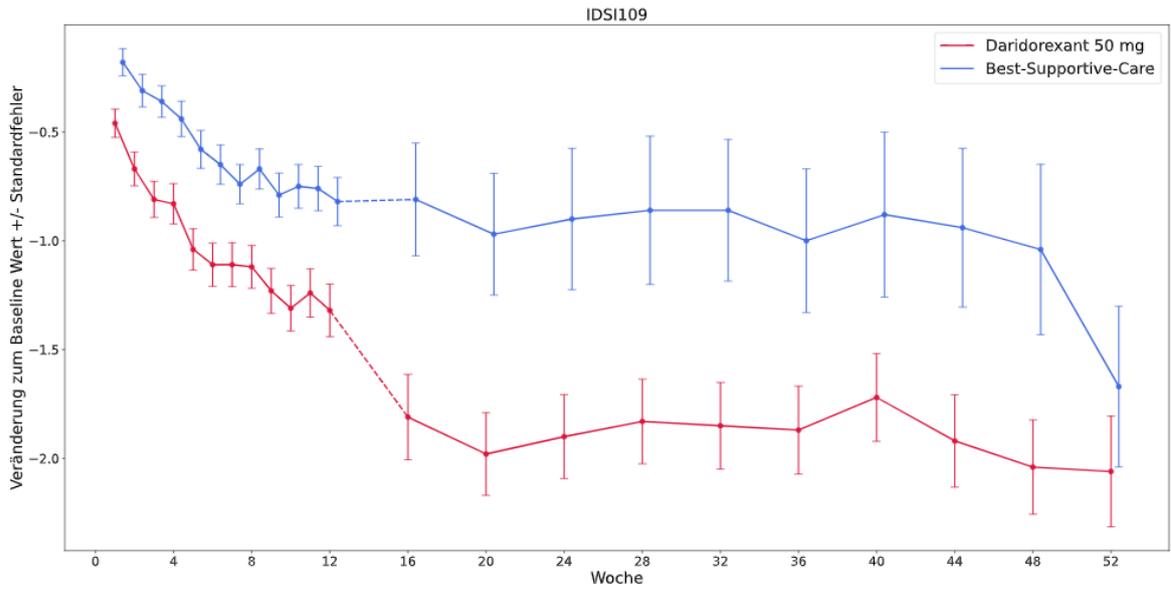
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



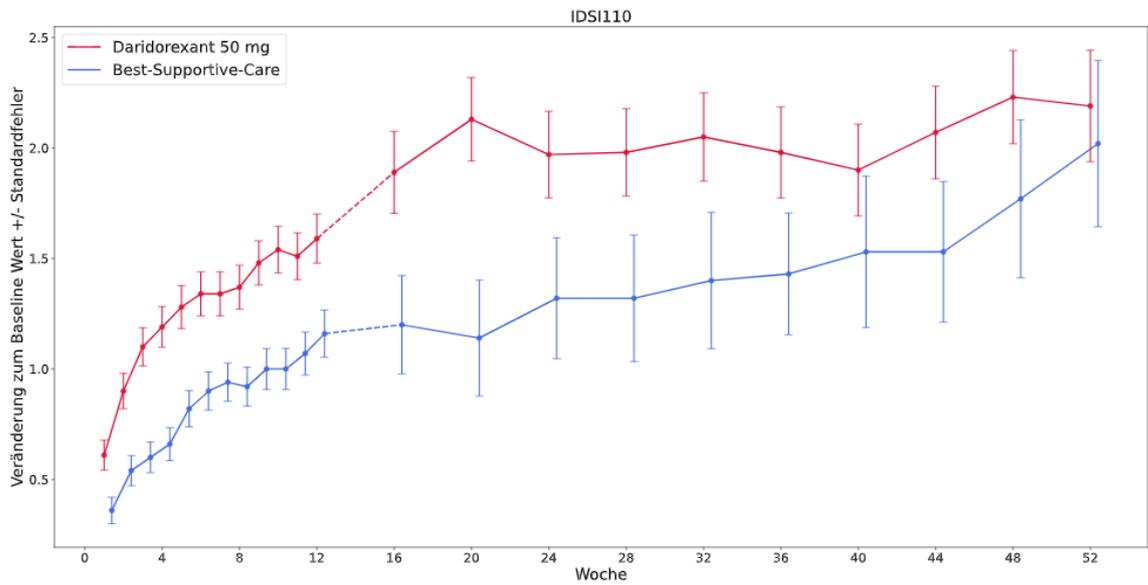
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



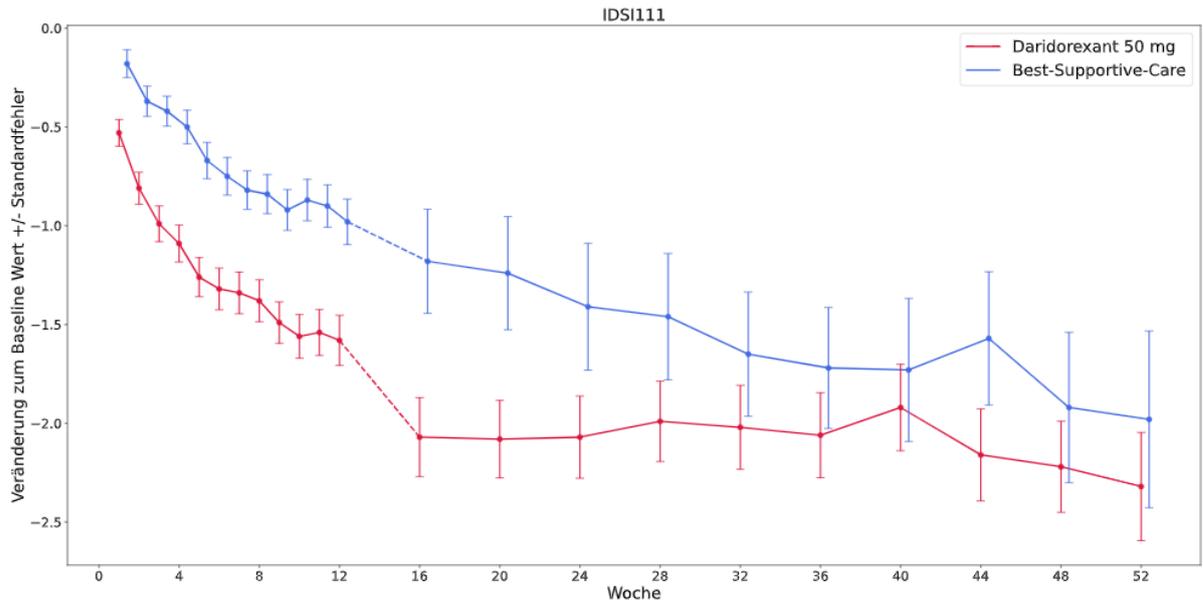
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



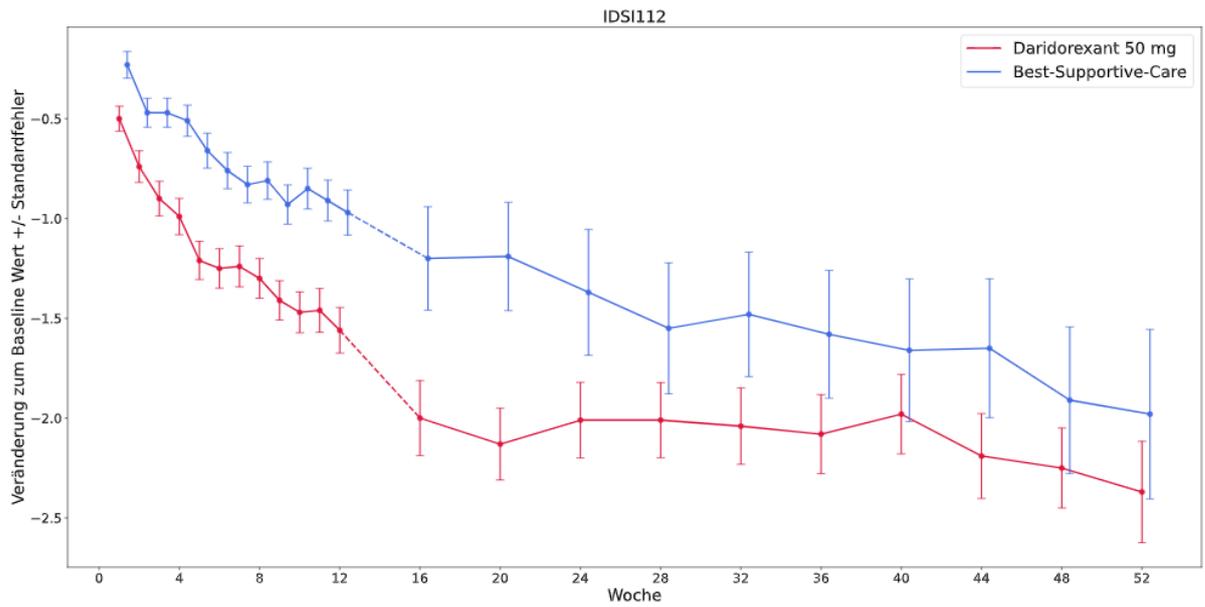
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



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

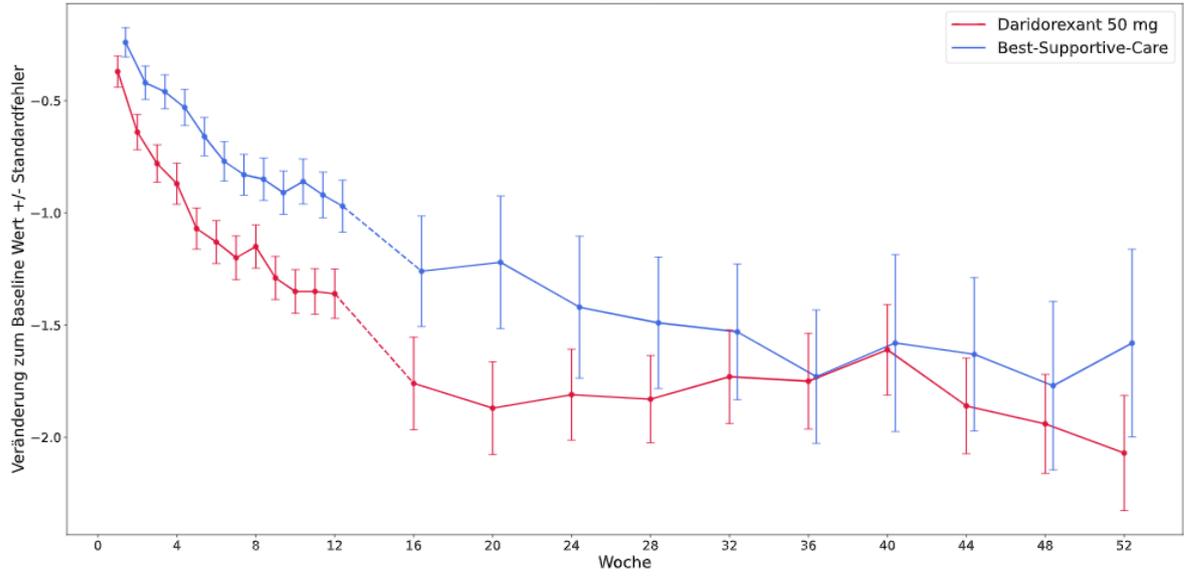


N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



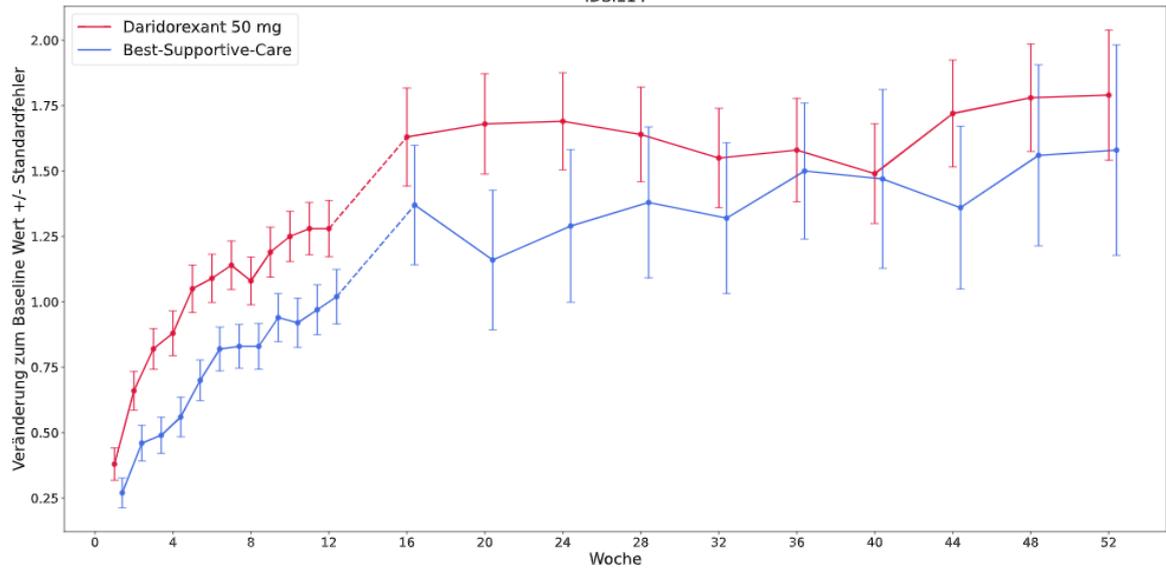
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

IDS113



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

IDS114



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

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

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

ISITOT (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: 0,0564											
≥ 65 Jahre	119	18,78 (3,87)	35	10,03 (6,41)	-7,83 (4,89)	122	18,57 (3,85)	16	13,12 (7,44)	-4,43 (6,03)	-3,39 [-4,78; -2,0] <0,0001
< 65 Jahre	189	19,55 (4,05)	48	10,27 (6,41)	-7,52 (5,68)	187	19,57 (4,11)	21	10,14 (7,88)	-6,53 (6,84)	-0,98 [-2,26; 0,29] 0,1290
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,7253											
≥ 25	182	18,93 (3,99)	45	9,4 (6,69)	-7,88 (5,44)	192	18,96 (4,09)	24	11,29 (7,4)	-5,53 (6,47)	-2,34 [-3,55; -1,14] 0,0002
< 25	126	19,71 (3,96)	38	11,08 (5,93)	-7,26 (5,49)	117	19,53 (3,93)	13	11,69 (8,63)	-5,84 (6,74)	-1,42 [-2,96; 0,12] 0,0705
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,2265											
hell	272	19,31 (3,8)	74	10,62 (6,18)	-7,56 (5,39)	277	19,32 (3,84)	35	10,89 (7,45)	-5,80 (6,41)	-1,75 [-2,74; -0,76] 0,0005
nicht-hell	36	18,83 (5,29)	9	6,44 (7,11)	-7,83 (6,00)	32	17,91 (5,34)	2	21,0 (8,49)	-2,62 (12,05)	-5,21 [-9,41; -1,01] 0,0154

ISITOT (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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,9105											
Männlich	110	18,95 (4,23)	23	11,17 (6,0)	-6,84 (5,40)	100	19,84 (3,95)	11	15,0 (5,97)	-4,56 (6,53)	-2,28 [-3,91; -0,64] 0,0064
Weiblich	198	19,42 (3,85)	60	9,78 (6,51)	-7,95 (5,46)	209	18,86 (4,04)	26	9,92 (7,99)	-6,14 (6,62)	-1,81 [-2,98; -0,64] 0,0024
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,8035											
Europa	206	19,48 (3,61)	62	10,9 (5,76)	-7,58 (5,30)	204	19,71 (3,66)	22	11,32 (6,97)	-5,59 (6,58)	-1,99 [-3,14; -0,83] 0,0008
nicht-Europa	102	18,8 (4,66)	21	8,0 (7,66)	-7,94 (5,99)	105	18,13 (4,52)	15	11,6 (8,99)	-5,80 (6,61)	-2,15 [-3,85; -0,45] 0,0136
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,9307											
≥ 22	129	20,64 (4,13)	25	11,64 (6,58)	-7,42 (8,03)	131	20,95 (3,78)	12	13,08 (8,68)	-5,47 (9,00)	-1,95 [-3,59; -0,31] 0,0202
< 22	179	18,26 (3,58)	58	9,53 (6,23)	-7,12 (4,92)	178	17,87 (3,71)	25	10,64 (7,29)	-5,31 (6,14)	-1,8 [-2,96; -0,65] 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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung

**Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender -
Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens
Insomnia Severity Index (ISI)**

ISITOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 4	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 12	283 (91.3)	281 (90.6)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 26	104 (75.9)	43 (75.4)
Woche 39	95 (69.3)	36 (63.2)
Woche 52	83 (60.6)	37 (64.9)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Ergebnisse Einzelfragen zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)

ISI (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)		
Studie 301 => 303											
ISI0101	308	2,82 (0,70)	83	1,47 (0,98)	-1,16 (0,85)	309	2,80 (0,74)	37	1,62 (1,19)	-0,82 (1,08)	-0,33 [-0,49; -0,18] <0,0001
ISI0102	308	2,92 (0,70)	83	1,7 (1,1)	-1,06 (0,90)	309	2,94 (0,70)	37	1,84 (1,28)	-0,76 (1,12)	-0,3 [-0,46; -0,14] 0,0002
ISI0103	308	2,54 (0,90)	83	1,59 (1,16)	-0,85 (0,95)	309	2,51 (0,92)	37	1,68 (1,25)	-0,66 (1,22)	-0,19 [-0,36; -0,02] 0,0291
ISI0104	308	3,29 (0,63)	83	1,84 (1,25)	-1,21 (1,02)	309	3,28 (0,70)	37	2,08 (1,38)	-0,84 (1,26)	-0,37 [-0,55; -0,19] 0,0001
ISI0105	308	2,71 (0,91)	83	1,3 (0,95)	-1,16 (0,93)	309	2,69 (0,88)	37	1,49 (1,17)	-0,94 (1,15)	-0,22 [-0,38; -0,05] 0,0093
ISI0106	308	2,14 (1,00)	83	1,02 (0,88)	-0,92 (0,91)	309	2,13 (1,03)	37	1,14 (1,11)	-0,75 (1,14)	-0,17 [-0,33; -0,01] 0,0394
ISI0107	308	2,82 (0,92)	83	1,24 (1,12)	-1,29 (0,99)	309	2,82 (0,93)	37	1,59 (1,32)	-0,93 (1,22)	-0,36 [-0,54; -0,19] 0,0001

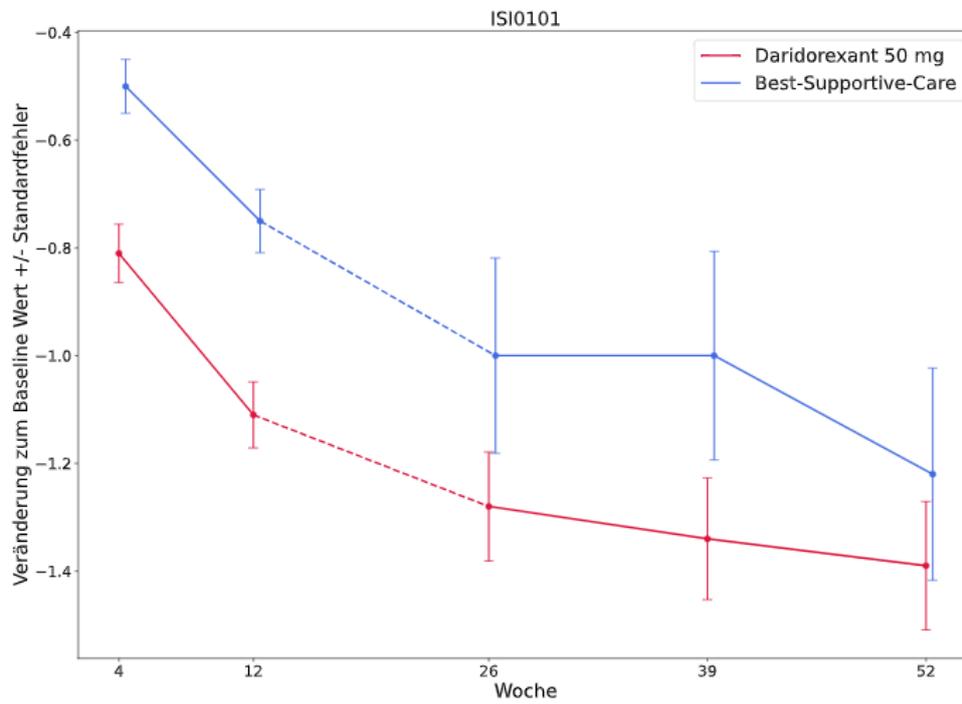
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. 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)

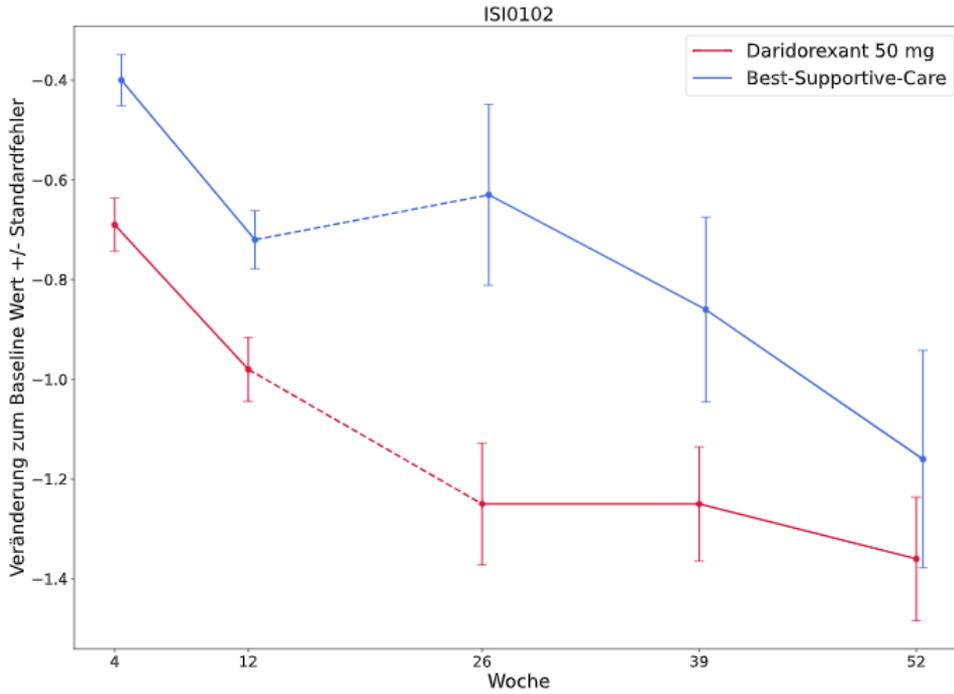
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline

ISI (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>~ 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>EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); k.A.: Keine Angabe (für diese Werte konvergiert das zugrunde liegende Modell nicht.); KI: Konfidenzintervall;</p> <p>LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung</p>											

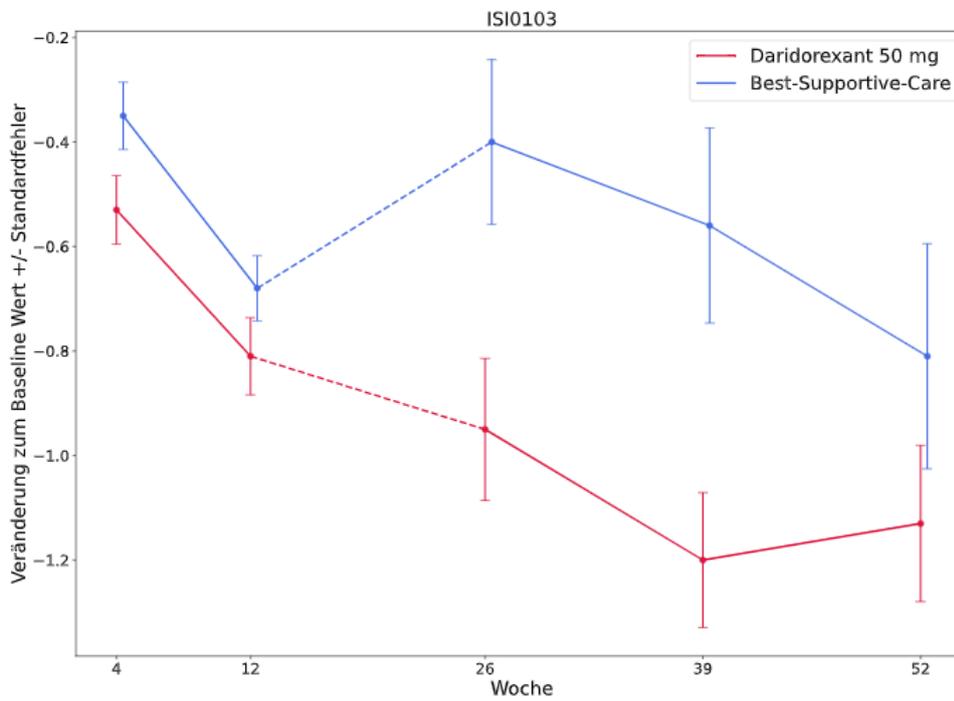
Abbildungen Einzelfragen zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)



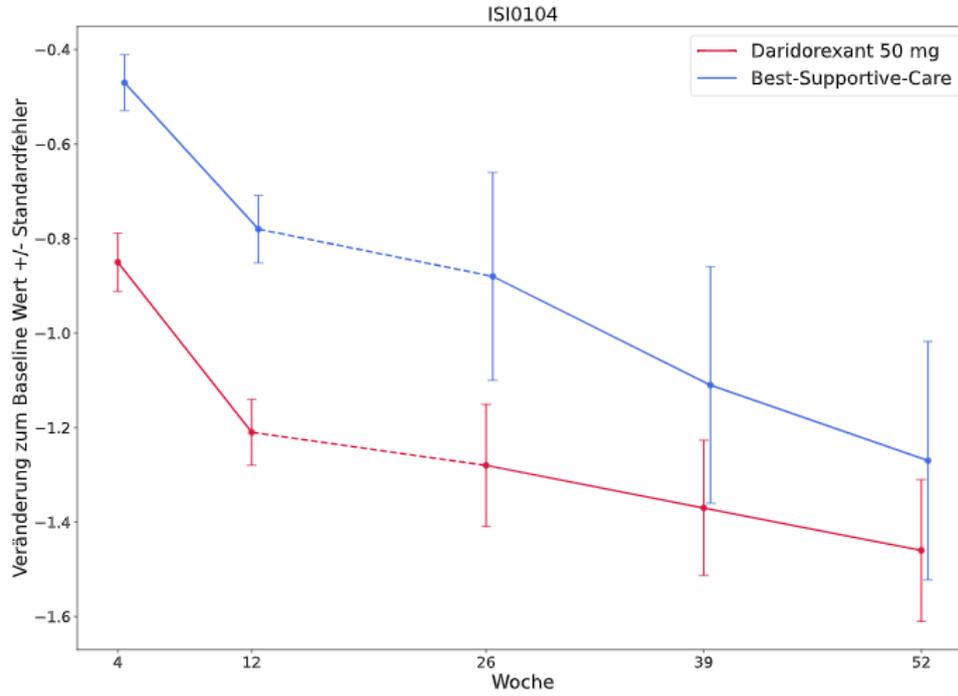
N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37



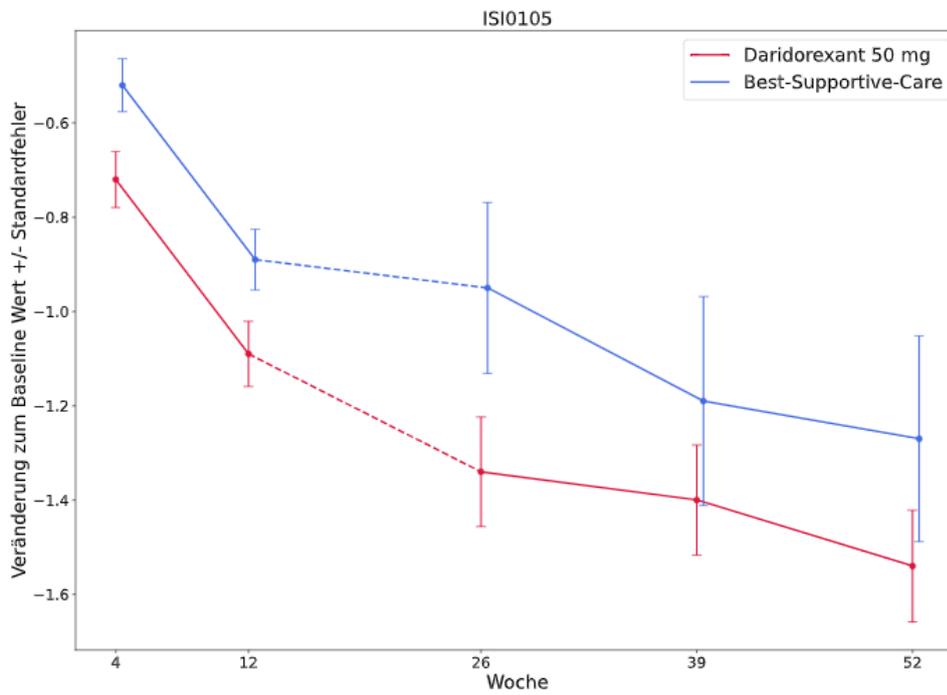
N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37



N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37

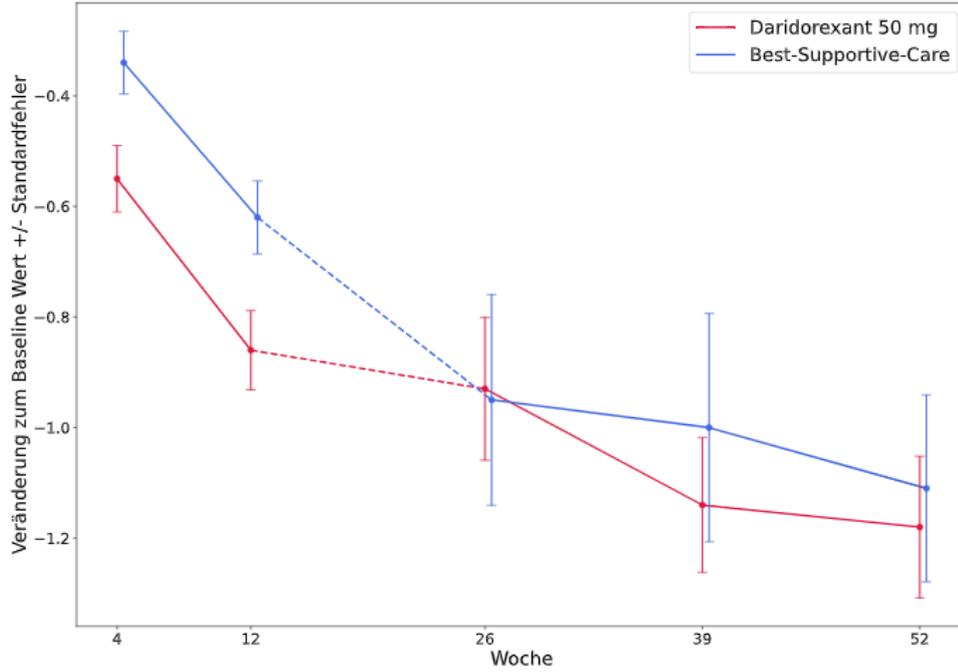


N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37



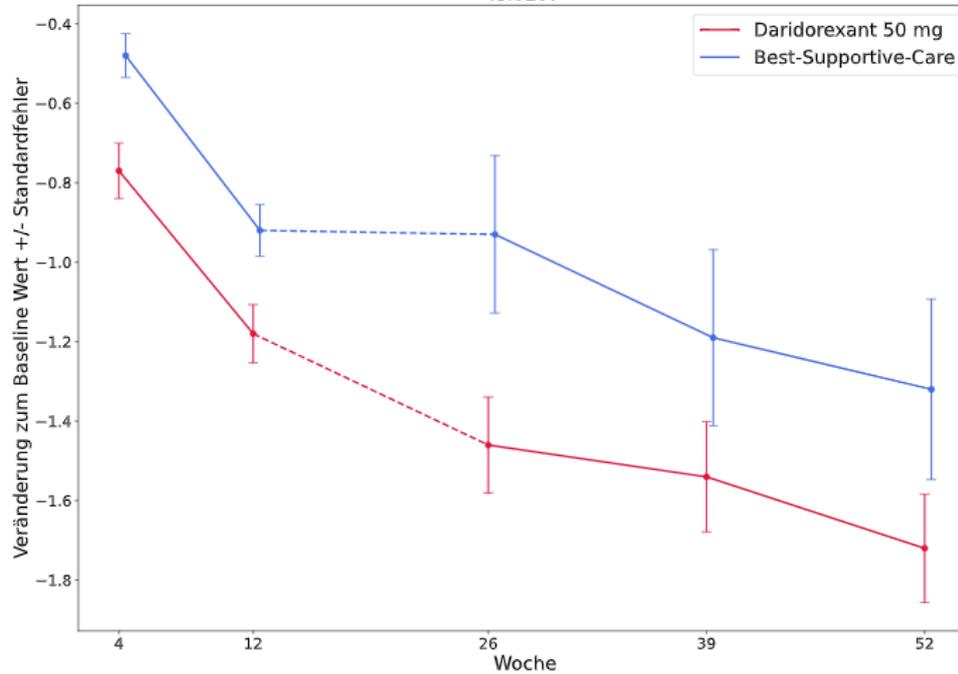
N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37

ISI0106



N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37

ISI0107



N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37

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

Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Schlaftiefe (VASDEPTH)

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,1192											
≥ 65 Jahre	120	39,3 (17,79)	28	60,41 (24,34)	17,68 (14,90)	122	39,41 (18,84)	11	66,41 (17,58)	9,99 (15,24)	7,69 [3,91; 11,48] 0,0001
< 65 Jahre	189	34,96 (17,1)	45	58,09 (25,61)	18,10 (15,67)	187	33,83 (17,27)	15	53,8 (28,66)	13,40 (16,14)	4,76 [1,54; 7,98] 0,0037
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,4829											
≥ 25	182	36,97 (18,09)	39	61,48 (27,28)	18,60 (15,92)	192	35,97 (18,95)	16	59,58 (25,58)	12,00 (16,35)	6,59 [3,35; 9,83] 0,0001
< 25	127	36,19 (16,6)	34	56,11 (22,12)	16,60 (15,10)	117	36,14 (16,64)	10	58,41 (25,34)	11,60 (15,36)	4,96 [1,21; 8,71] 0,0096
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0763											
hell	273	36,87 (17,55)	65	56,42 (24,2)	17,10 (15,00)	277	36,52 (18,02)	24	61,79 (23,07)	12,10 (15,31)	4,94 [2,43; 7,45] 0,0001
nicht-hell	36	34,98 (16,98)	8	79,77 (22,63)	24,90 (19,14)	32	31,79 (18,31)	2	27,24 (34,0)	10,30 (23,31)	14,6 [4,82; 24,46] 0,0040

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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,833											
Männlich	110	35,85 (18,02)	18	54,48 (29,13)	17,03 (14,58)	100	33,37 (18,56)	7	42,43 (18,27)	9,69 (14,90)	7,34 [3,35; 11,33] 0,0004
Weiblich	199	37,09 (17,19)	55	60,46 (23,59)	18,20 (16,08)	209	37,31 (17,75)	19	65,29 (24,64)	12,70 (16,48)	5,54 [2,42; 8,65] 0,0005
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,1387											
Europa	207	36,93 (16,88)	54	54,74 (22,94)	17,00 (14,34)	204	35,92 (17,99)	15	61,39 (16,36)	12,20 (14,74)	4,81 [2,02; 7,6] 0,0007
nicht-Europa	102	36,08 (18,68)	19	71,03 (27,22)	19,40 (17,78)	105	36,25 (18,33)	11	56,05 (34,17)	11,80 (18,34)	7,66 [2,82; 12,5] 0,0021
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

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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

EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung

Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Schlafqualität (VASQUAL)

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,1944											
≥ 65 Jahre	120	38,91 (17,18)	28	60,87 (24,69)	18,30 (14,79)	122	38,86 (18,53)	11	66,57 (17,35)	11,00 (15,13)	7,31 [3,54; 11,09] 0,0001
< 65 Jahre	189	34,53 (16,77)	45	59,34 (24,19)	18,80 (15,67)	187	33,47 (16,99)	15	54,77 (28,89)	13,90 (16,14)	4,91 [1,69; 8,12] 0,0028
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,6089											
≥ 25	182	36,81 (17,57)	39	61,99 (26,62)	19,00 (15,51)	192	35,51 (19,0)	16	60,78 (25,05)	12,80 (16,07)	6,25 [3,08; 9,42] 0,0001
< 25	127	35,4 (16,26)	34	57,56 (21,29)	17,70 (15,66)	117	35,73 (15,65)	10	58,13 (26,07)	12,40 (15,79)	5,32 [1,44; 9,2] 0,0071
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
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,8944											
Männlich	110	34,92 (17,54)	18	57,42 (26,1)	18,60 (14,79)	100	32,07 (17,69)	7	42,89 (19,63)	10,30 (15,10)	8,28 [4,23; 12,32] 0,0001

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)		
Weiblich	199	36,96 (16,75)	55	60,75 (23,77)	18,40 (15,94)	209	37,28 (17,62)	19	65,98 (24,2)	13,40 (16,34)	5,05 [1,97; 8,14] 0,0013
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,1922											
Europa	207	36,6 (16,37)	54	55,84 (21,82)	17,90 (14,39)	204	35,11 (17,59)	15	61,83 (15,96)	13,10 (14,85)	4,84 [2,04; 7,64] 0,0007
nicht-Europa	102	35,48 (18,37)	19	71,53 (27,44)	19,50 (17,78)	105	36,54 (18,19)	11	56,94 (34,44)	12,40 (18,34)	7,15 [2,32; 11,98] 0,0039
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
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Wachheit am Tag (VASDAY)

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,0995											
≥ 65 Jahre	120	42,7 (19,47)	28	63,31 (25,07)	16,03 (14,02)	122	43,03 (20,29)	11	66,49 (18,75)	9,75 (14,36)	6,28 [2,71; 9,85] 0,0006
< 65 Jahre	189	38,96 (20,07)	45	60,88 (22,55)	15,00 (13,62)	186	36,54 (19,61)	15	51,48 (28,79)	11,60 (14,18)	3,35 [0,53; 6,16] 0,0199
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,7073											
≥ 25	182	41,16 (20,64)	39	63,11 (24,65)	15,20 (14,03)	192	40,57 (22,14)	16	61,35 (25,72)	10,80 (14,55)	4,39 [1,51; 7,27] 0,0028
< 25	127	39,34 (18,8)	34	60,32 (22,16)	15,80 (13,97)	116	36,69 (15,98)	10	52,2 (26,07)	11,30 (14,11)	4,49 [1,01; 7,96] 0,0114
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,3786											
hell	273	39,77 (19,26)	64	59,52 (22,91)	15,10 (13,76)	276	39,18 (19,98)	24	60,23 (23,98)	11,20 (14,10)	3,85 [1,54; 6,17] 0,0011
nicht-hell	36	45,29 (23,93)	9	78,14 (21,37)	19,24 (15,54)	32	38,51 (21,52)	2	29,07 (39,09)	6,32 (18,55)	12,9 [4,86; 20,98] 0,0020
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,8476											
Männlich	110	39,17 (20,62)	18	59,98 (24,97)	15,34 (13,01)	99	37,69 (21,35)	7	42,01 (21,76)	8,17 (13,43)	7,17 [3,57; 10,77] 0,0001
Weiblich	199	41,1 (19,5)	55	62,41 (23,08)	15,60 (14,53)	209	39,78 (19,51)	19	63,66 (25,07)	12,00 (14,89)	3,57 [0,77; 6,38] 0,0125

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)		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,6681											
Europa	207	38,38 (17,83)	53	57,99 (21,87)	16,40 (13,58)	203	36,62 (19,22)	15	57,94 (17,78)	12,10 (13,99)	4,32 [1,66; 6,97] 0,0014
nicht-Europa	102	44,53 (23,09)	20	71,95 (24,85)	13,52 (14,95)	105	43,93 (20,99)	11	57,69 (34,82)	8,83 (15,47)	4,69 [0,62; 8,75] 0,0241
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: < 0,0001											
≥ 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
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Subgruppen Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) - Tagesaktivität (VASFUNC)

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)		
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,2197											
≥ 65 Jahre	120	42,75 (19,9)	28	63,34 (24,33)	16,78 (14,24)	122	42,66 (19,72)	11	68,32 (16,59)	9,83 (14,58)	6,95 [3,32; 10,57] 0,0002
< 65 Jahre	189	38,64 (18,93)	45	61,7 (21,88)	16,40 (14,44)	186	37,59 (19,4)	15	51,56 (28,84)	11,30 (15,00)	5,15 [2,16; 8,14] 0,0007
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,3681											
≥ 25	182	40,99 (20,26)	39	63,84 (23,42)	16,90 (14,57)	192	40,35 (21,3)	16	61,5 (26,04)	10,60 (15,10)	6,32 [3,34; 9,29] <0,0001
< 25	127	39,16 (18,07)	34	60,59 (22,06)	16,20 (14,76)	116	38,34 (16,6)	10	54,09 (25,1)	11,00 (14,86)	5,23 [1,56; 8,9] 0,0052
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,0727											
hell	273	40,13 (18,91)	64	60,43 (22,3)	15,90 (14,06)	276	39,68 (19,54)	24	61,06 (23,65)	11,00 (14,39)	4,89 [2,53; 7,25] <0,0001
nicht-hell	36	41,02 (22,93)	9	75,8 (22,08)	23,58 (18,24)	32	38,85 (20,94)	2	29,72 (38,78)	8,95 (21,95)	14,6 [5,4; 23,85] 0,0023
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,9334											
Männlich	110	39,45 (20,33)	18	60,37 (24,97)	16,11 (13,63)	99	37,07 (20,82)	7	42,88 (21,41)	7,94 (13,93)	8,17 [4,41; 11,92] <0,0001
Weiblich	199	40,67 (18,87)	55	62,96 (22,12)	16,90 (15,09)	209	40,79 (19,01)	19	64,46 (24,78)	11,90 (15,47)	5,07 [2,15; 7,99] 0,0007

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)		
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0589											
Europa	207	39,96 (17,96)	53	59,14 (21,08)	16,40 (13,41)	203	37,85 (19,37)	15	59,73 (16,3)	11,70 (13,81)	4,69 [2,07; 7,31] 0,0005
nicht-Europa	102	40,79 (22,08)	20	70,77 (25,15)	17,02 (16,77)	105	42,98 (19,85)	11	57,19 (35,25)	9,29 (17,42)	7,74 [3,16; 12,31] 0,0010
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
< 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
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

**Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender -
Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) -
Visuelle Analogskala (VAS) – Schlaftiefe (VASDEPTH)**

VASDEPTH	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	278 (89.7)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

**Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender -
Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) -
Visuelle Analogskala (VAS) – Schlafqualität (VASQUAL)**

VASQUAL	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	278 (89.7)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem

VASQUAL	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Wert		

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Wachheit am Tag (VASDAY)

VASDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	306 (98.7)
Woche 2	309 (99.7)	303 (97.7)
Woche 3	304 (98.1)	301 (97.1)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	300 (96.8)
Woche 6	300 (96.8)	297 (95.8)
Woche 7	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 8	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	292 (94.2)	291 (93.9)
Woche 11	290 (93.5)	291 (93.9)
Woche 12	282 (91.0)	276 (89.0)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	107 (78.1)	48 (84.2)
Woche 28	101 (73.7)	39 (68.4)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	39 (68.4)
Woche 40	93 (67.9)	36 (63.2)
Woche 44	89 (65.0)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	35 (61.4)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte

VASDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)		
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert		

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Tagesaktivität (VASFUNC)

VASFUNC	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	306 (98.7)
Woche 2	309 (99.7)	303 (97.7)
Woche 3	304 (98.1)	301 (97.1)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	300 (96.8)
Woche 6	300 (96.8)	297 (95.8)
Woche 7	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 8	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	292 (94.2)	291 (93.9)
Woche 11	290 (93.5)	291 (93.9)
Woche 12	282 (91.0)	276 (89.0)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	107 (78.1)	48 (84.2)
Woche 28	101 (73.7)	39 (68.4)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	39 (68.4)
Woche 40	93 (67.9)	36 (63.2)
Woche 44	89 (65.0)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	35 (61.4)

VASFUNC	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12

VAS (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)		
Studie 301 => 303											
VASDAY	309	40,41 (19,89)	73	61,81 (23,41)	18,30 (16,40)	308	39,11 (20,11)	26	57,83 (25,73)	13,10 (18,48)	5,13 [2,4; 7,87] <0,0002
VASDEPTH	309	36,65 (17,47)	73	58,98 (24,99)	20,60 (17,93)	309	36,03 (18,08)	26	59,13 (24,98)	14,30 (20,04)	6,3 [3,35; 9,26] <0,0001
VASFUNC	309	40,23 (19,38)	73	62,32 (22,7)	19,50 (16,88)	308	39,60 (19,65)	26	58,65 (25,44)	12,90 (18,95)	6,52 [3,72; 9,33] <0,0001
VASQUAL	309	36,23 (17,03)	73	59,93 (24,22)	21,30 (17,75)	309	35,60 (17,78)	26	59,76 (24,96)	15,00 (19,86)	6,22 [3,28; 9,16] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

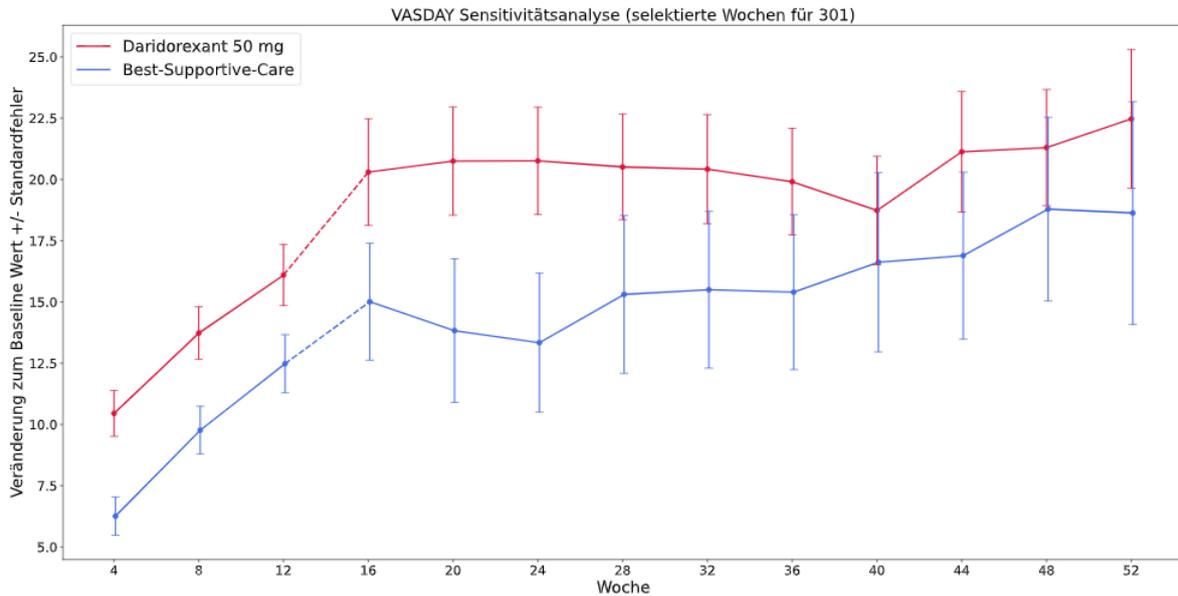
b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

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).

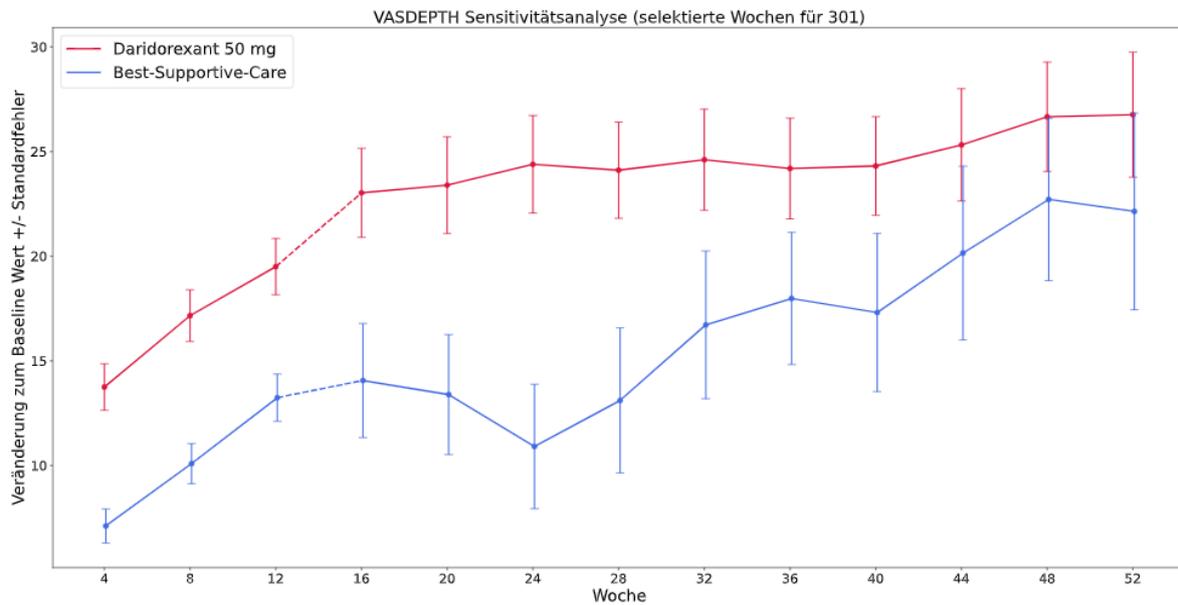
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

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; SD: Standardabweichung

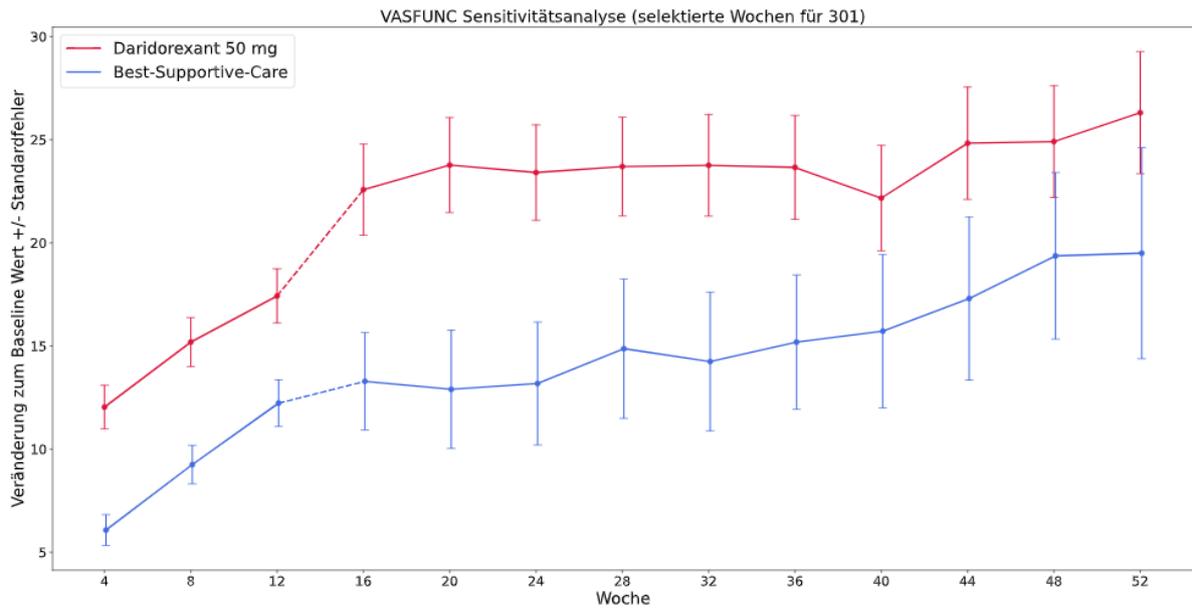
Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12



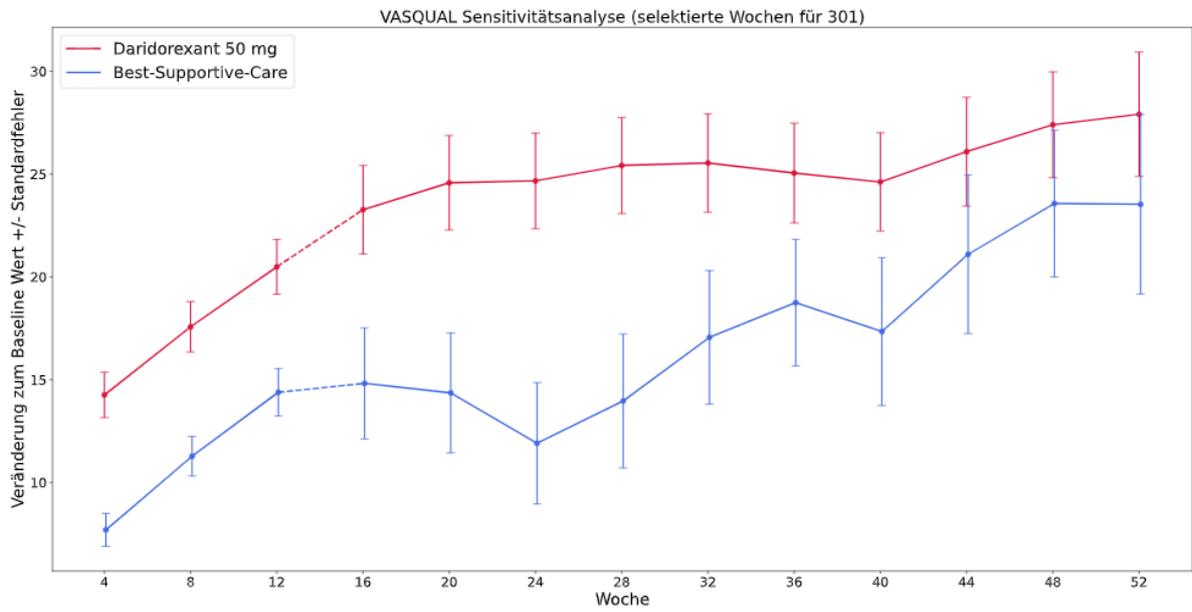
N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	298	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	301	296	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26



N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

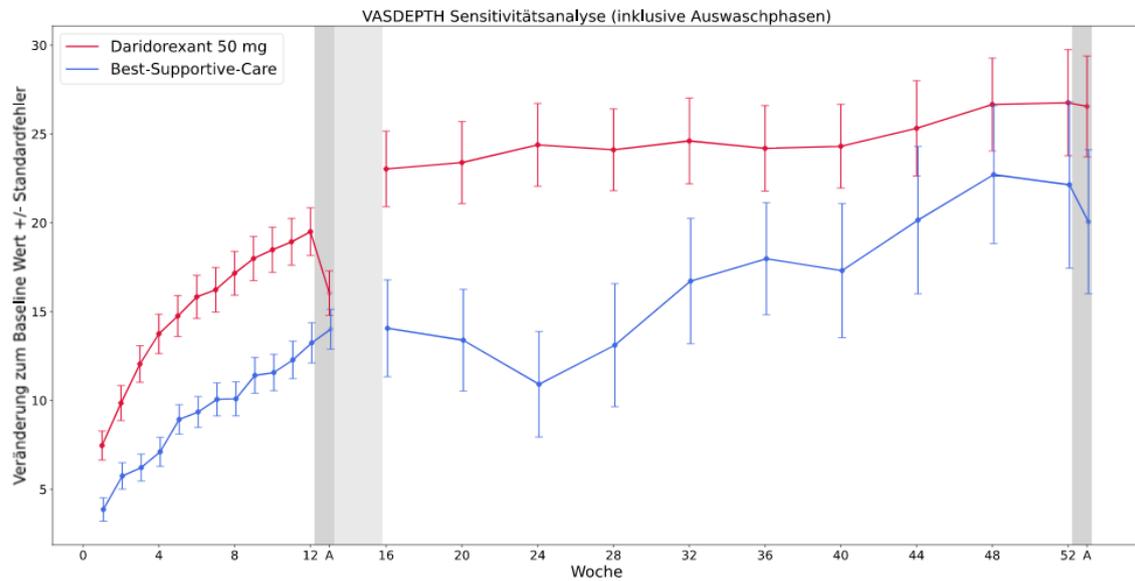


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	298	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	301	296	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase

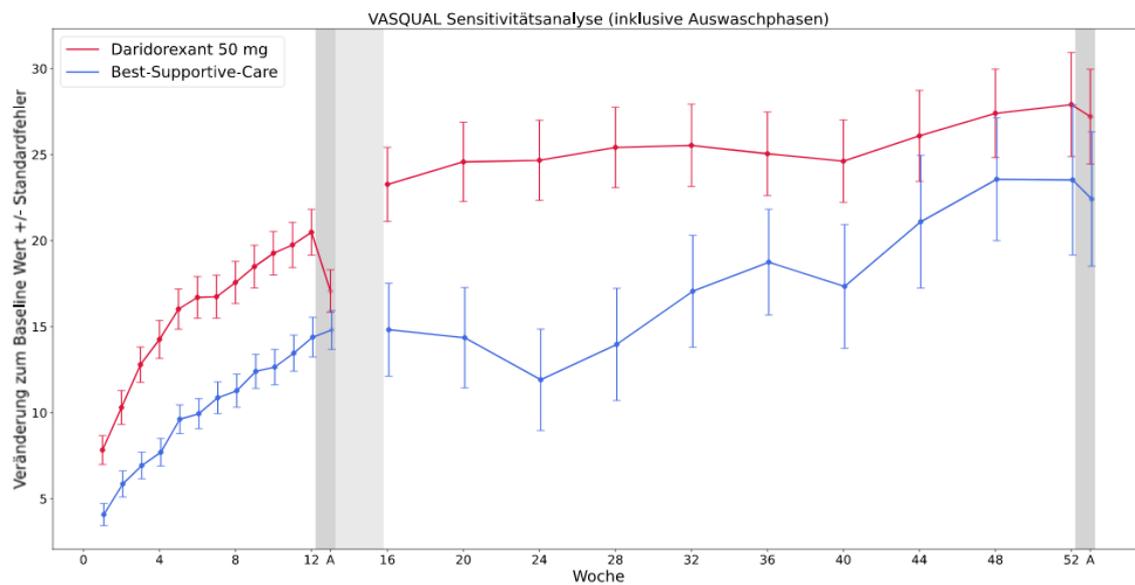
VAS (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care ^b					Behandlungseffekt ^c
Studie ^a	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 % KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Studie 301 => 303											
VASDAY	309	40,41 (19,89)	73	61,81 (23,41)	15,60 (14,12)	308	39,11 (20,11)	26	57,83 (25,73)	11,00 (14,48)	4,58 [2,35; 6,81] <0,0001
VASDEPTH	309	36,65 (17,47)	73	58,98 (24,99)	17,80 (15,61)	309	36,03 (18,08)	26	59,13 (24,98)	12,00 (15,98)	5,85 [3,39; 8,31] <0,0001
VASFUNC	309	40,23 (19,38)	73	62,32 (22,7)	16,70 (14,66)	308	39,60 (19,65)	26	58,65 (25,44)	10,80 (15,02)	5,88 [3,57; 8,2] <0,0001
VASQUAL	309	36,23 (17,03)	73	59,93 (24,22)	18,50 (15,56)	309	35,60 (17,78)	26	59,76 (24,96)	12,80 (15,93)	5,78 [3,33; 8,23] <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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) unter Einschluss der Auswaschphase



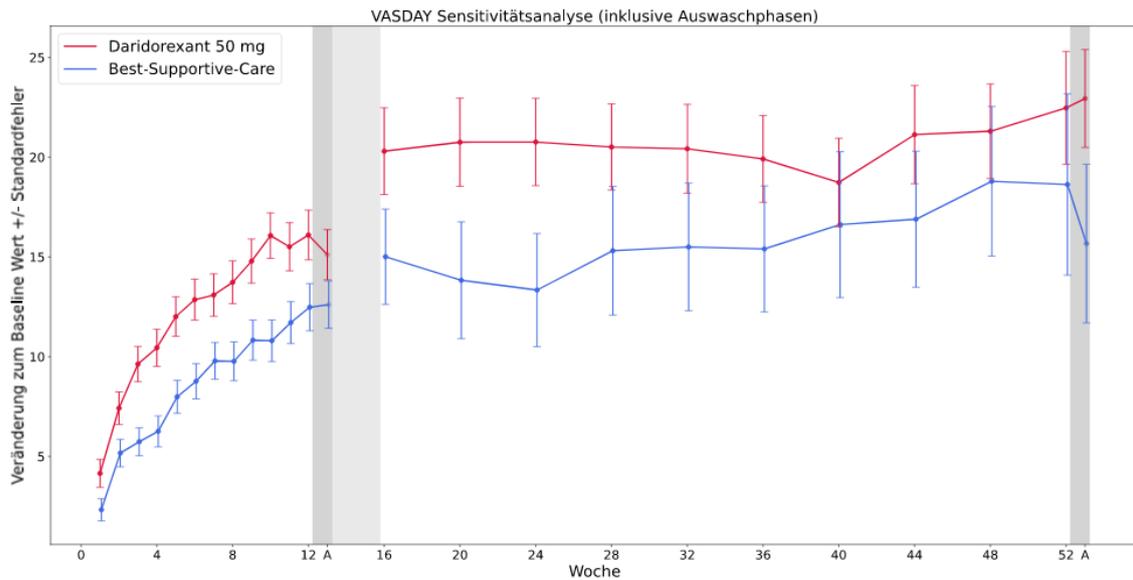
dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	281	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73	85
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	274	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26	31



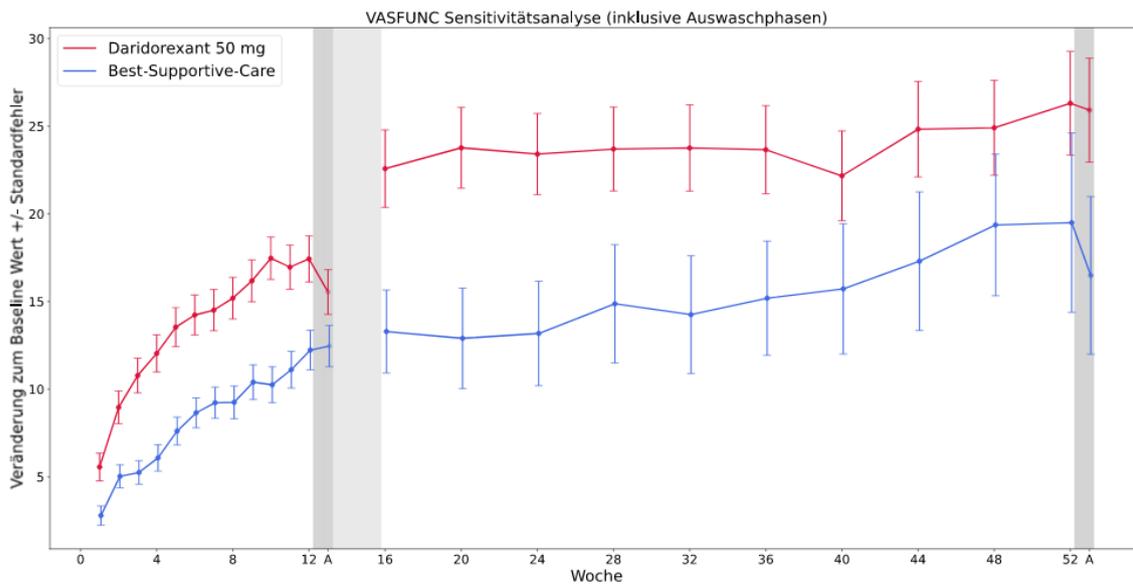
dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	281	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73	85
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	274	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26	31



dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32



dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32

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])

Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGI-S [Schwere der Nachtsymptome]

PGISNGHT (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: 0,0944											
≥ 65 Jahre	107	3,21 (0,67)	102	2,32 (0,9)	-0,75 (0,70)	109	3,26 (0,66)	104	2,82 (0,81)	-0,32 (0,70)	-0,43 [-0,62; -0,24] <0,0001
< 65 Jahre	131	3,37 (0,62)	119	2,53 (0,83)	-0,68 (0,70)	132	3,25 (0,76)	114	2,71 (0,93)	-0,47 (0,71)	-0,22 [-0,39; -0,04] 0,0149
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,3251											
≥ 25	138	3,28 (0,67)	130	2,4 (0,91)	-0,73 (0,72)	151	3,25 (0,73)	135	2,8 (0,86)	-0,38 (0,73)	-0,36 [-0,53; -0,19] <0,0001
< 25	100	3,32 (0,62)	91	2,48 (0,81)	-0,67 (0,70)	90	3,27 (0,68)	83	2,7 (0,89)	-0,45 (0,69)	-0,23 [-0,42; -0,03] 0,0254

PGISNGHT (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: 0,7938											
hell	208	3,31 (0,65)	195	2,44 (0,84)	-0,73 (0,69)	218	3,25 (0,72)	197	2,73 (0,89)	-0,42 (0,69)	-0,31 [-0,44; -0,18] <0,0001
nicht-hell	30	3,23 (0,68)	26	2,42 (1,1)	-0,56 (0,82)	23	3,3 (0,63)	21	3,05 (0,67)	-0,09 (0,90)	-0,47 [-0,95; 0,01] 0,0525
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,5053											
Männlich	84	3,25 (0,67)	77	2,45 (0,87)	-0,68 (0,71)	77	3,4 (0,63)	70	2,8 (0,86)	-0,44 (0,72)	-0,24 [-0,46; -0,01] 0,0391
Weiblich	154	3,32 (0,64)	144	2,42 (0,87)	-0,72 (0,71)	164	3,18 (0,74)	148	2,74 (0,88)	-0,39 (0,71)	-0,33 [-0,49; -0,18] <0,0001
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,6106											
Europa	160	3,28 (0,66)	149	2,43 (0,85)	-0,70 (0,70)	160	3,28 (0,67)	143	2,75 (0,89)	-0,41 (0,70)	-0,29 [-0,44; -0,13] 0,0003
nicht-Europa	78	3,35 (0,62)	72	2,44 (0,92)	-0,73 (0,74)	81	3,2 (0,78)	75	2,79 (0,84)	-0,37 (0,74)	-0,35 [-0,58; -0,12] 0,0029
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,5117											
≥ 22	100	3,47 (0,7)	95	2,58 (0,82)	-0,69 (0,69)	105	3,49 (0,64)	96	2,96 (0,88)	-0,43 (0,69)	-0,26 [-0,44; -0,07] 0,0070
< 22	138	3,17 (0,58)	126	2,33 (0,89)	-0,70 (0,72)	136	3,07 (0,72)	122	2,61 (0,84)	-0,37 (0,73)	-0,34 [-0,51; -0,17] 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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>											

PGISNGHT (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)		
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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung											

Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGI-C [Veränderung der Nachtsymptome]

PGICNGHT (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: 0,001											
≥ 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
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,7191											
≥ 25	138	4,06 (0,8)	130	2,98 (1,47)	-0,99 (1,09)	150	4,09 (0,77)	135	3,38 (1,29)	-0,56 (1,11)	-0,43 [-0,69; -0,18] 0,0010
< 25	98	4,02 (0,82)	89	2,97 (1,34)	-0,96 (1,07)	90	4,03 (0,59)	83	3,4 (1,22)	-0,46 (1,05)	-0,51 [-0,81; -0,2] 0,0012

PGICNGHT (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: 0,5075											
hell	207	4,11 (0,81)	194	2,97 (1,39)	-1,01 (1,07)	217	4,05 (0,65)	197	3,35 (1,3)	-0,57 (1,08)	-0,44 [-0,65; -0,23] <0,0001
nicht-hell	29	3,59 (0,68)	25	3,0 (1,63)	-0,66 (1,14)	23	4,22 (1,09)	21	3,71 (0,85)	-0,00 (1,21)	-0,66 [-1,31; -0,0] 0,0489
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,8696											
Männlich	84	4,13 (0,79)	77	3,12 (1,15)	-0,87 (0,93)	77	4,0 (0,63)	70	3,6 (1,06)	-0,38 (0,95)	-0,49 [-0,79; -0,2] 0,0012
Weiblich	152	3,99 (0,82)	142	2,89 (1,54)	-1,03 (1,14)	163	4,1 (0,74)	148	3,28 (1,34)	-0,58 (1,15)	-0,45 [-0,71; -0,2] 0,0005
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,3677											
Europa	159	4,06 (0,78)	148	2,94 (1,34)	-0,99 (1,03)	159	4,07 (0,67)	143	3,28 (1,24)	-0,59 (1,04)	-0,4 [-0,62; -0,17] 0,0007
nicht-Europa	77	4,0 (0,87)	71	3,04 (1,56)	-0,94 (1,18)	81	4,06 (0,78)	75	3,59 (1,3)	-0,36 (1,18)	-0,58 [-0,94; -0,21] 0,0022
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,9032											
≥ 22	99	4,1 (0,83)	94	3,2 (1,46)	-0,80 (1,07)	105	4,07 (0,74)	96	3,67 (1,32)	-0,35 (1,08)	-0,44 [-0,74; -0,15] 0,0030
< 22	137	4,0 (0,8)	125	2,8 (1,36)	-1,10 (1,07)	135	4,07 (0,68)	122	3,16 (1,17)	-0,64 (1,08)	-0,47 [-0,72; -0,21] 0,0004

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

PGICNGHT (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)		
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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung											

Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGA-S [Schwere der Tagessymptome]

PGASDAY (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: 0,063											
≥ 65 Jahre	109	4,28 (0,96)	25	2,72 (1,4)	-1,41 (1,08)	102	4,2 (0,99)	10	3,0 (1,25)	-0,58 (1,24)	-0,83 [-1,15; -0,51] <0,0001
< 65 Jahre	153	4,4 (0,85)	40	2,85 (1,35)	-1,39 (1,15)	162	4,4 (1,02)	12	3,42 (1,68)	-0,95 (1,49)	-0,44 [-0,73; -0,15] 0,0032
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,1321											
≥ 25	157	4,29 (0,93)	37	2,7 (1,45)	-1,46 (1,10)	174	4,22 (1,05)	14	3,21 (1,48)	-0,82 (1,40)	-0,63 [-0,9; -0,36] <0,0001
< 25	105	4,44 (0,85)	28	2,93 (1,25)	-1,29 (1,20)	90	4,5 (0,9)	8	3,25 (1,58)	-0,73 (1,39)	-0,56 [-0,92; -0,19] 0,0031

PGASDAY (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: 0,5254											
hell	231	4,36 (0,86)	56	2,89 (1,37)	-1,35 (1,12)	234	4,33 (0,96)	20	3,05 (1,39)	-0,79 (1,36)	-0,56 [-0,79; -0,33] <0,0001
nicht-hell	31	4,26 (1,18)	9	2,22 (1,2)	-1,70 (1,19)	30	4,2 (1,35)	2	5,0 (1,41)	-0,29 (2,25)	-1,41 [-2,29; -0,52] 0,0020
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0733											
Männlich	94	4,36 (0,93)	16	3,06 (1,24)	-1,24 (1,09)	88	4,34 (1,07)	6	3,67 (1,63)	-0,29 (1,40)	-0,95 [-1,31; -0,58] <0,0001
Weiblich	168	4,34 (0,89)	49	2,71 (1,4)	-1,45 (1,15)	176	4,31 (0,98)	16	3,06 (1,44)	-1,00 (1,40)	-0,45 [-0,71; -0,18] 0,0011
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,9277											
Europa	170	4,39 (0,82)	47	3,06 (1,34)	-1,37 (1,11)	166	4,45 (0,93)	12	3,08 (1,38)	-0,76 (1,38)	-0,61 [-0,88; -0,34] <0,0001
nicht-Europa	92	4,27 (1,03)	18	2,11 (1,18)	-1,48 (1,20)	98	4,1 (1,11)	10	3,4 (1,65)	-0,88 (1,46)	-0,61 [-0,98; -0,23] 0,0017
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,3259											
≥ 22	107	4,53 (0,86)	21	3,05 (1,28)	-1,41 (1,25)	106	4,58 (0,97)	8	3,62 (1,92)	-0,89 (1,63)	-0,52 [-0,89; -0,14] 0,0068
< 22	155	4,22 (0,91)	44	2,68 (1,39)	-1,40 (1,04)	158	4,14 (1,0)	14	3,0 (1,18)	-0,76 (1,36)	-0,65 [-0,91; -0,38] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

PGASDAY (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)		
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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab. EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung											

Subgruppen Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome in der Nacht und am Tag - PGI-C [Veränderung der Tagessymptome]

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
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,4958											
≥ 25	157	4,04 (0,89)	37	2,68 (1,45)	-1,13 (1,14)	172	4,01 (0,75)	14	3,0 (1,84)	-0,60 (1,50)	-0,53 [-0,82; -0,25] 0,0003
< 25	104	3,99 (0,66)	28	2,68 (1,44)	-1,09 (1,19)	90	3,96 (0,63)	8	3,12 (1,73)	-0,58 (1,44)	-0,51 [-0,88; -0,13] 0,0083

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)		
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,203											
hell	231	4,06 (0,78)	56	2,82 (1,47)	-1,08 (1,15)	232	4,0 (0,72)	20	2,85 (1,69)	-0,59 (1,44)	-0,49 [-0,73; -0,25] 0,0001
nicht-hell	30	3,73 (0,94)	9	1,78 (0,83)	-1,38 (1,11)	30	3,9 (0,66)	2	5,0 (1,41)	-0,22 (1,87)	-1,16 [-1,92; -0,39] 0,0036
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,5236											
Männlich	94	4,09 (0,9)	16	2,75 (1,29)	-0,93 (1,11)	88	3,9 (0,74)	6	3,67 (1,63)	-0,10 (1,45)	-0,84 [-1,22; -0,45] <0,0001
Weiblich	167	3,99 (0,74)	49	2,65 (1,49)	-1,21 (1,17)	174	4,03 (0,7)	16	2,81 (1,8)	-0,74 (1,47)	-0,46 [-0,74; -0,18] 0,0013
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,3078											
Europa	170	4,05 (0,73)	47	3,02 (1,47)	-1,08 (1,10)	164	4,05 (0,7)	12	3,08 (1,44)	-0,61 (1,43)	-0,47 [-0,74; -0,19] 0,0008
nicht-Europa	91	3,98 (0,93)	18	1,78 (0,88)	-1,24 (1,24)	98	3,89 (0,73)	10	3,0 (2,16)	-0,45 (1,53)	-0,79 [-1,19; -0,4] 0,0001
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,3957											
≥ 22	107	4,04 (0,86)	21	2,86 (1,24)	-0,99 (1,31)	106	4,03 (0,77)	8	3,25 (2,55)	-0,53 (1,78)	-0,46 [-0,88; -0,05] 0,0289
< 22	154	4,01 (0,77)	44	2,59 (1,53)	-1,23 (1,05)	156	3,96 (0,67)	14	2,93 (1,21)	-0,58 (1,41)	-0,65 [-0,93; -0,38] <0,0001

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

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)		
<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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>											

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGI-S (Schwere der Nachtsymptome)

PGISNGHT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	232 (74.8)	232 (74.8)
Monat 3	221 (71.3)	218 (70.3)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGI-C (Veränderung der Nachtsymptome)

PGICNGHT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	230 (74.2)	231 (74.5)
Monat 3	219 (70.6)	218 (70.3)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGA-S (Schwere der Tagessymptome)

PGASDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	249 (80.3)	247 (79.7)
Monat 3	234 (75.5)	231 (74.5)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	98 (71.5)	47 (82.5)

PGASDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Woche 20	94 (68.6)	43 (75.4)
Woche 24	88 (64.2)	44 (77.2)
Woche 28	84 (61.3)	34 (59.6)
Woche 32	81 (59.1)	35 (61.4)
Woche 36	83 (60.6)	33 (57.9)
Woche 40	81 (59.1)	31 (54.4)
Woche 44	76 (55.5)	29 (50.9)
Woche 48	74 (54.0)	31 (54.4)
Woche 52	65 (47.4)	22 (38.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - PGI-C (Veränderung der Tagessymptome)

PGICDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	248 (80.0)	245 (79.0)
Monat 3	233 (75.2)	230 (74.2)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	98 (71.5)	47 (82.5)
Woche 20	94 (68.6)	43 (75.4)
Woche 24	88 (64.2)	44 (77.2)
Woche 28	84 (61.3)	34 (59.6)
Woche 32	81 (59.1)	35 (61.4)
Woche 36	83 (60.6)	33 (57.9)
Woche 40	81 (59.1)	31 (54.4)
Woche 44	76 (55.5)	29 (50.9)
Woche 48	74 (54.0)	31 (54.4)
Woche 52	65 (47.4)	22 (38.6)

PGICDAY	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert</p>		

Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag PGA-S [Schwere der Tagessymptome], PGI-C [Veränderung der Tagessymptome] der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase

PGS (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)		
Studie 301 => 303											
PGASDAY	262	4,35 (0,90)	65	2,8 (1,36)	-1,42 (1,11)	264	4,32 (1,01)	22	3,23 (1,48)	-0,84 (1,31)	-0,57 [-0,78; -0,37] <0,0001
PGICDAY	261	4,02 (0,80)	65	2,68 (1,44)	-1,11 (1,12)	262	3,99 (0,71)	22	3,05 (1,76)	-0,59 (1,37)	-0,52 [-0,73; -0,3] <0,0001

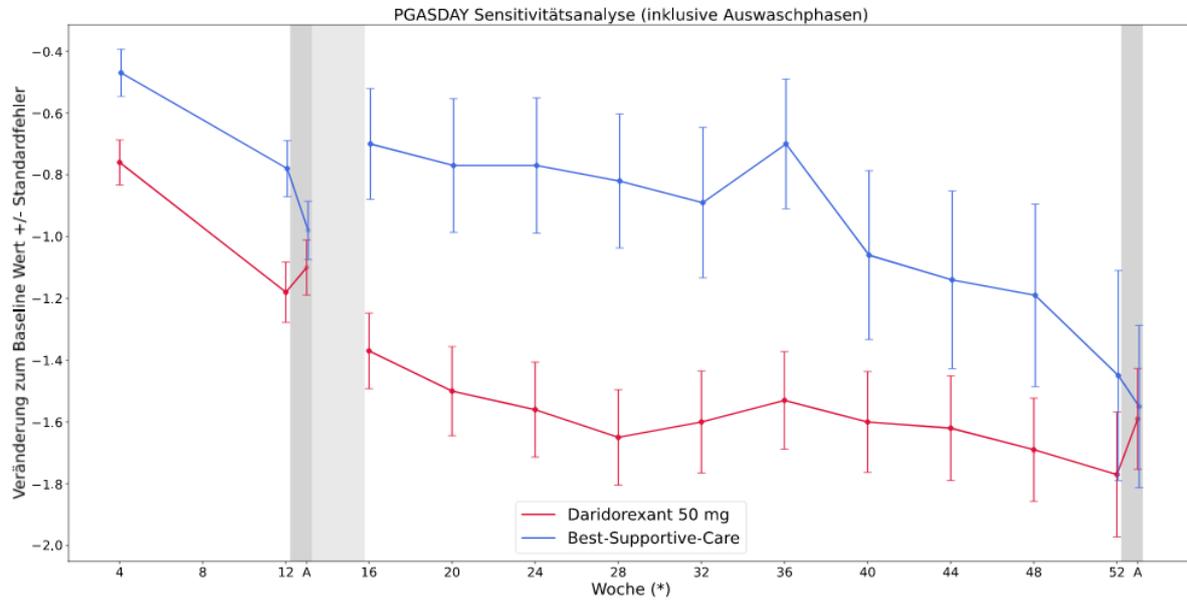
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen.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

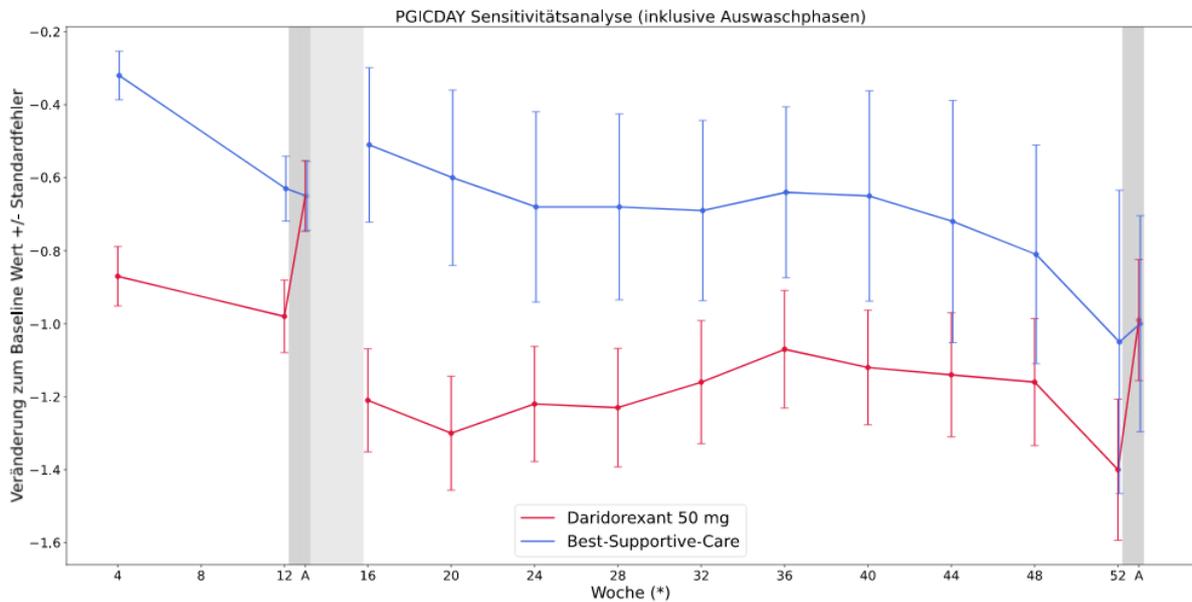
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); k.A.: Keine Angabe (für diese Werte konvergiert das zugrunde liegende Modell nicht.); KI: Konfidenzintervall;
LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Globale Selbsteinschätzung der Betroffenen zu Schweregrad und Veränderung ihrer Symptome am Tag PGA-S [Schwere der Tagessymptome], PGI-C [Veränderung der Tagessymptome] unter Einschluss der Auswaschphase



dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303
 (*) Die Datenpunkte Woche 4 und Woche 12 beinhalten zusätzlich die Daten der vorangegangenen 3 Wochen.

N/Woche	4	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	249	234	239	98	94	88	84	81	83	81	76	74	65	80
Best-Supportive-Care	247	231	230	47	43	44	34	35	33	31	29	31	22	34



dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303
 (*) Die Datenpunkte Woche 4 und Woche 12 beinhalten zusätzlich die Daten der vorangegangenen 3 Wochen.

N/Woche	4	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	248	233	238	98	94	88	84	81	83	81	76	74	65	80
Best-Supportive-Care	245	230	229	47	43	44	34	35	33	31	29	31	22	34

Morbidität – Ergänzende patientenberichtete Endpunkte

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

Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS)

SDSTOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	262/307 (85.3)	268/306 (87.6)
Monat 3	247/293 (84.3)	258/293 (88.1)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS)

SDSTOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	262 (84.5)	268 (86.5)
Monat 3	247 (79.7)	258 (83.2)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, bewertet anhand der Invaliditätsskala nach Sheehan (Sheehan Disability Scale, SDS)

SDSTOT (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)		
Studie 301											
SDSTOT	276	16,45 (7,01)	247	10,67 (7,59)	-4,53 (5,23)	289	16,50 (6,98)	258	11,99 (7,66)	-3,39 (5,25)	-1,14 [-1,99; -0,29] 0,0088

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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)

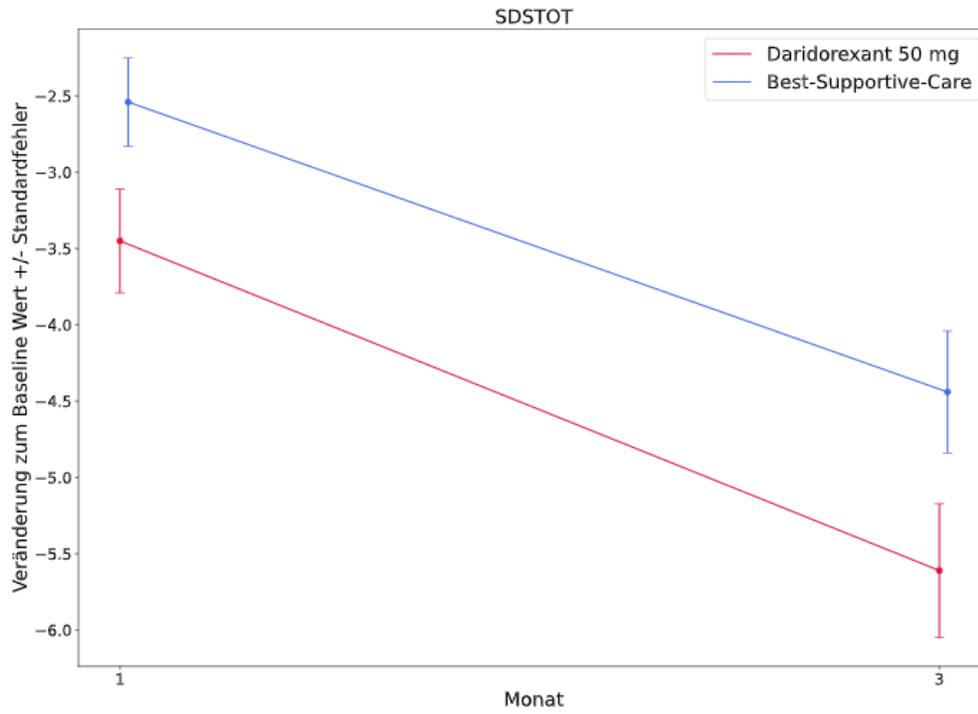
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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; SD: Standardabweichung

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



N/Monat	1	3
Daridorexant 50mg	262	247
Best-Supportive-Care	268	258

Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

sLSO Studie ^a Zeitpunkt	Daridorexant 50 mg N n (%)	Best-Supportive-Care ^b N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
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)
Studie 303	N = 137	N = 57
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)
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p>		

sLSO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert		

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

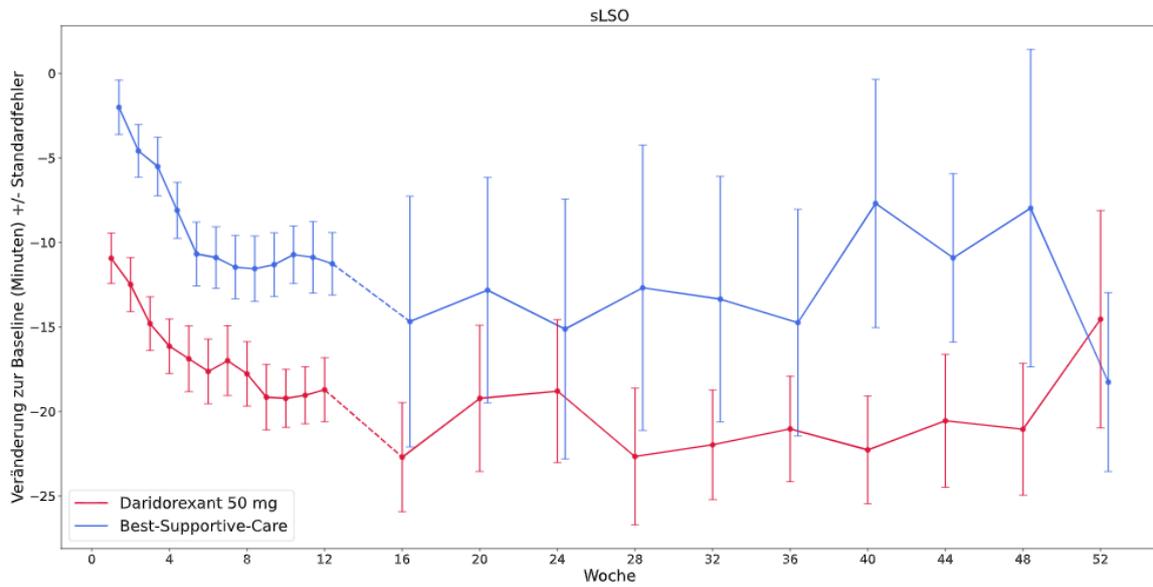
sLSO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	278 (89.7)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst		

sLSO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
<p>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 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert</p>		

Ergebnisse für den Endpunkt Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)

sLSO (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)		
Studie 301 => 303											
sLSO	309	60,60 (34,25)	73	41,08 (50,22)	-17,40 (24,26)	309	58,48 (32,06)	26	36,53 (26,28)	-10,00 (25,31)	-7,36 [-11,22; -3,5] 0,0002
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Abbildung Empfundener verzögerter Schlafbeginn (Subjective Latency to Sleep Onset, sLSO)



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

Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)

Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)

sWASO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
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	277/293 (94.5)	277/293 (94.5)
Studie 303	N = 137	N = 57
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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

sWASO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)		
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert		

**Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender -
Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After
Sleep Onset, sWASO)**

sWASO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	277 (89.4)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)

sWASO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Ergebnisse für den Endpunkt Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)

sWASO (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)		
Studie 301 => 303											
sWASO	309	79,68 (53,34)	73	47,07 (52,89)	-26,00 (36,04)	309	81,57 (52,56)	26	37,61 (34,45)	-22,20 (37,09)	-3,82 [-9,52; 1,88] 0,1892

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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)

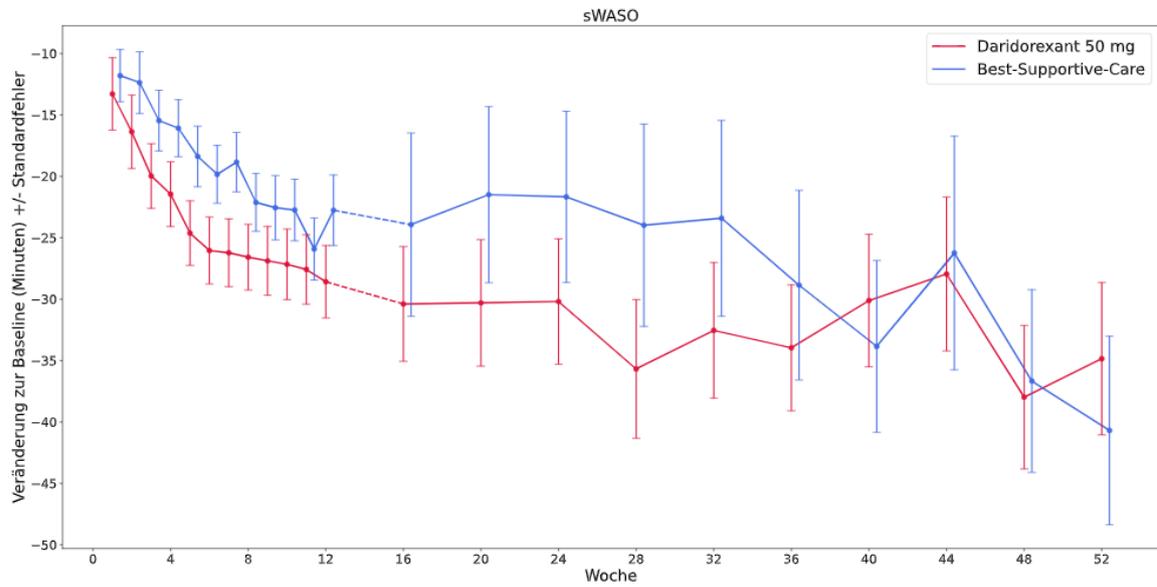
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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

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; SD: Standardabweichung

Abbildung Empfundene Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn (Subjective Wake After Sleep Onset, sWASO)



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	277	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

Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)

Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)

SNAW	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
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)
Studie 303	N = 137	N = 57
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)

SNAW	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)

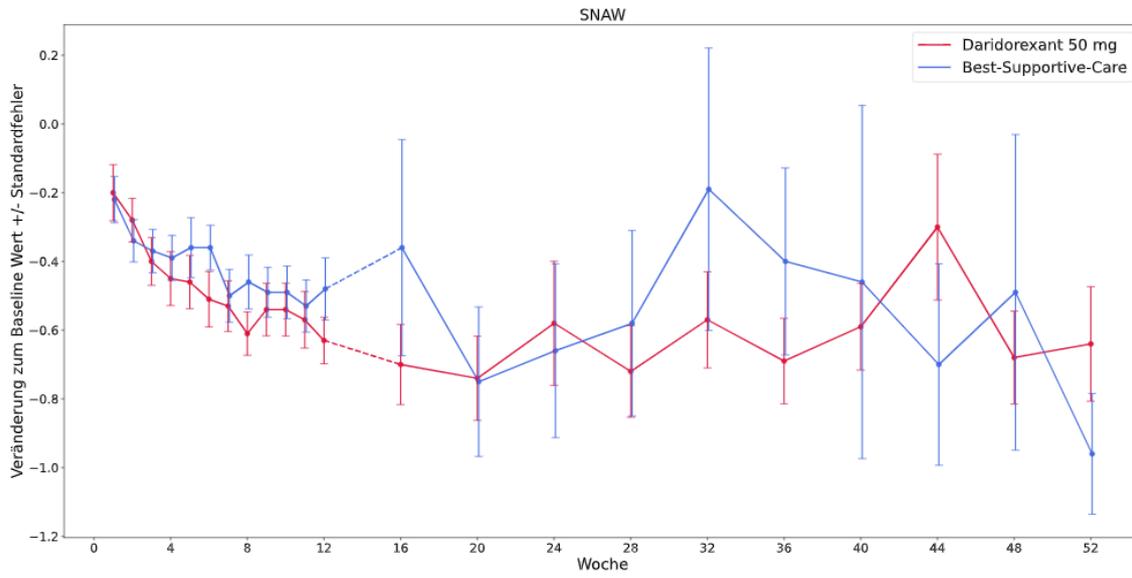
SNAW	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)

SNAW	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	278 (89.7)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert</p>		

Ergebnisse für den Endpunkt Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)

SNAW (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)		
Studie 301 => 303											
SNAW	309	2,57 (2,59)	73	1,73 (1,55)	-0,56 (0,99)	309	2,43 (1,40)	26	1,84 (1,99)	-0,42 (1,05)	-0,14 [-0,3; 0,02] 0,0839
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Abbildung Selbstberichtete Anzahl der Aufwachphasen (Self-Reported Number of Awakenings, SNAW)



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

Nebenwirkungen

Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)

Subgruppen Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)

VASSLEEP (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: 0,0531											
≥ 65 Jahre	120	40,16 (18,39)	28	61,9 (26,0)	15,43 (13,36)	122	42,24 (20,2)	11	64,73 (19,74)	8,47 (13,70)	6,95 [3,54; 10,36] 0,0001
< 65 Jahre	189	36,72 (18,94)	45	59,06 (23,36)	14,70 (13,49)	187	33,72 (17,41)	15	52,05 (29,34)	12,00 (14,03)	2,71 [-0,07; 5,5] 0,0563
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,6466											
≥ 25	182	38,37 (19,23)	39	60,7 (27,01)	14,80 (13,76)	192	38,33 (20,73)	16	60,81 (26,64)	10,50 (14,27)	4,34 [1,52; 7,16] 0,0025
< 25	127	37,6 (18,17)	34	59,51 (21,08)	15,20 (13,64)	117	35,03 (15,61)	10	51,97 (25,47)	10,60 (13,74)	4,52 [1,14; 7,9] 0,0088
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,4052											
hell	273	37,22 (18,37)	65	57,65 (23,47)	14,70 (13,43)	277	37,29 (18,77)	24	59,95 (24,27)	10,70 (13,78)	3,96 [1,7; 6,22] 0,0006
nicht-hell	36	44,35 (20,81)	8	80,4 (22,3)	18,60 (15,30)	32	35,31 (21,08)	2	26,98 (37,6)	6,32 (18,16)	12,3 [4,32; 20,24] 0,0029

VASSLEEP (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)		
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,6435											
Männlich	110	36,95 (19,06)	18	59,72 (25,54)	14,65 (12,48)	100	34,82 (19,33)	7	43,08 (20,28)	8,86 (12,90)	5,79 [2,34; 9,25] 0,0011
Weiblich	199	38,66 (18,64)	55	60,28 (24,08)	15,30 (14,25)	209	38,16 (18,78)	19	62,69 (26,38)	11,00 (14,60)	4,28 [1,53; 7,04] 0,0023
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,4604											
Europa	207	35,7 (16,5)	54	56,31 (21,83)	15,70 (13,34)	204	34,73 (17,97)	15	58,95 (18,5)	11,80 (13,75)	3,89 [1,29; 6,49] 0,0034
nicht-Europa	102	42,83 (22,02)	19	71,05 (28,01)	13,56 (14,44)	105	41,65 (20,16)	11	55,32 (34,77)	8,11 (14,86)	5,45 [1,52; 9,38] 0,0068
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,069											
≥ 22	129	33,32 (19,94)	23	56,23 (24,47)	16,40 (13,29)	132	31,65 (19,9)	9	50,55 (31,42)	10,30 (14,36)	6,09 [2,84; 9,33] 0,0002
< 22	180	41,44 (17,16)	50	61,95 (24,21)	14,10 (13,04)	177	41,14 (17,26)	17	61,04 (22,94)	10,90 (14,02)	3,24 [0,44; 6,05] 0,0235

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 + Studien + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe * Zeitpunkt + Baseline * Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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

EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); 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; SD: Standardabweichung

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP)

VASSLEEP	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie^a	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
Woche 6	300 (96.8)	296 (95.5)
Woche 7	301 (97.1)	296 (95.5)
Woche 8	298 (96.1)	296 (95.5)
Woche 9	293 (94.5)	291 (93.9)
Woche 10	293 (94.5)	292 (94.2)
Woche 11	288 (92.9)	290 (93.5)
Woche 12	278 (89.7)	277 (89.4)
Studie 303	N = 137	N = 57
Woche 16	115 (83.9)	51 (89.5)
Woche 20	113 (82.5)	48 (84.2)
Woche 24	105 (76.6)	47 (82.5)
Woche 28	99 (72.3)	40 (70.2)
Woche 32	97 (70.8)	41 (71.9)
Woche 36	97 (70.8)	40 (70.2)
Woche 40	94 (68.6)	37 (64.9)
Woche 44	90 (65.7)	35 (61.4)
Woche 48	87 (63.5)	36 (63.2)
Woche 52	73 (53.3)	26 (45.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

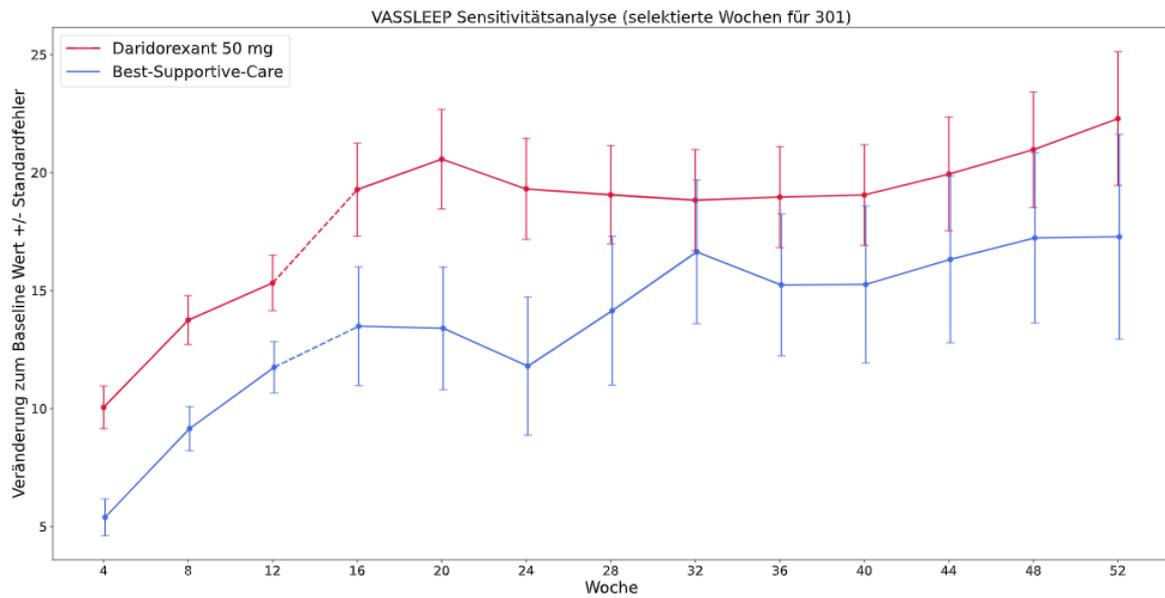
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12

VAS (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)		
Studie 301 => 303											
VASSLEEP	309	38,05 (18,77)	73	60,15 (24,27)	17,90 (15,96)	309	37,08 (18,99)	26	57,41 (26,05)	12,30 (18,02)	5,6 [2,94; 8,26] <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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12

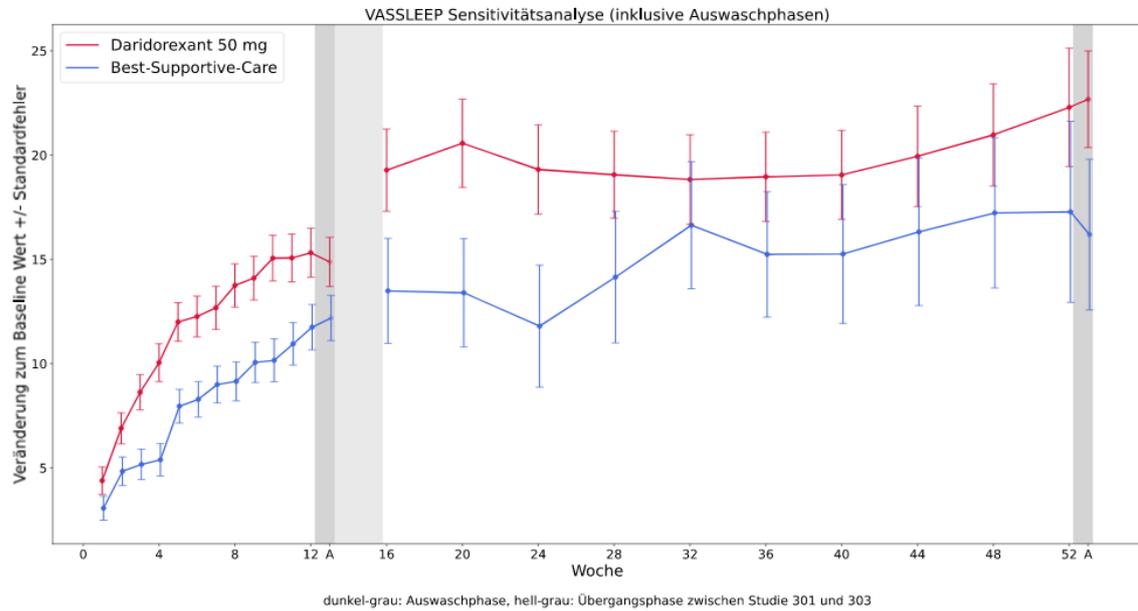


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	298	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	301	296	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) der Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen) unter Einschluss der Auswaschphase

VAS (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)		
Studie 301 => 303											
VASSLEEP	309	38,05 (18,77)	73	60,15 (24,27)	15,10 (13,73)	309	37,08 (18,99)	26	57,41 (26,05)	10,60 (14,10)	4,51 [2,34; 6,68] <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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. Zwischen den Studien erfolgte gemäß Empfehlungen der EMA eine Auswaschphase, die in der Datenauswertung 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>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; SD: Standardabweichung</p>											

Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen, bewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskalen (VAS) – Morgendliche Schläfrigkeit (VASSLEEP) unter Einschluss der Auswaschphase



N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	308	306	303	303	300	301	298	293	293	288	278	281	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73	85
Best-Supportive-Care	307	307	302	301	299	296	296	296	291	292	290	277	274	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26	31

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt gegliedert nach SOC und PT

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
Studie 303	137	5 (3,6)	57	3 (5,3)	0,68 [0,16; 2,95]; 0,6086 0,69 [0,17; 2,81]; 0,6077 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5636
PT Anomales Gefühl					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Bluterguss am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Durst					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Ermüdung					
Studie 301	310	8 (2,6)	310	2 (0,6)	- 3,38 [0,97; 11,78]; 0,056 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Fieber					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Gelenkschmerz am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

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 Gesichtsschwellung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Gesichtssödem					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Grippeähnliche Erkrankung					
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 Hautrötung am Applikationsort eines Medizinprodukts					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Hämatom an der Punktionsstelle					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Kater					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Periphere Schwellung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Peripheres Ödem					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -

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
PT Polyp					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Augenerkrankungen					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	3 (1,0)	- 1,0 [0,2; 4,99]; 1,0 -
PT Augenreizung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Erhöhter Tränenfluss					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Katarakt					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Trockenes Auge					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe					
Studie 301	310	8 (2,6)	310	0 (0,0)	- 7,56 [1,88; 30,47]; 0,0044 -
Studie 303	137	4 (2,9)	57	1 (1,8)	1,68 [0,18; 15,41]; 0,6444 1,66 [0,19; 14,57]; 0,6454 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6707
PT Abszessdrainage					
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 Einsetzen eines Ureter-Stents					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Hämorrhoiden-Operation					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Katarakt-Operation					
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 Mechanische Beatmung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Osteosynthese					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Plastische Chirurgie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Wiederherstellung der Rotatorenmanschette					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Zahnentfernung					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
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
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 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Hyperthyreose					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hypothyreose					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Schilddrüsenknoten					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Struma					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Subakute Schilddrüsenentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	7 (2,3)	0,57 [0,16; 1,95]; 0,3676 0,57 [0,17; 1,93]; 0,368 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3509
Studie 303	137	5 (3,6)	57	1 (1,8)	2,12 [0,24; 18,57]; 0,4969 2,08 [0,25; 17,41]; 0,4992 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4049

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 Allergischer Schnupfen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Asthma					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Husten					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
PT Lungenstauung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Schmerzen im Mund-Rachenraum					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)	- 0,13 [0,01; 1,3]; 0,0828 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Schmerzen in den Nasennebenhöhlen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Verstopfung der Nase					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)	- 0,13 [0,01; 1,3]; 0,0828 -
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -

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
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Bartholinitis					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Postmenopausale Blutung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Regelschmerzen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Studie 301	310	7 (2,3)	310	4 (1,3)	1,77 [0,51; 6,1]; 0,3676 1,75 [0,52; 5,92]; 0,368 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3509
Studie 303	137	2 (1,5)	57	2 (3,5)	0,41 [0,06; 2,97]; 0,3753 0,42 [0,06; 2,88]; 0,3745 -0,02 [-0,07; 0,03]; 0,4582
PT Akne					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Anomales Haarwachstum					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Ausschlag					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Dermatitis					
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 Ekzem					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Hautreizung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Hyperhydrose					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Lichtempfindlichkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Nagelbettentzündung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Nagelruptur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Nesselsucht					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Papulöser Hautausschlag					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Pruritus					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -

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 Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	2 (0,6)	- 1,96 [0,39; 9,77]; 0,4123 -
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Blasenbeschwerden					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Nierenkolik					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Nächtlicher Harndrang					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
PT Anämie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Erhöhte Neigung zu Blutergüssen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Lymphknotenentzündung					
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 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
Studie 303	137	7 (5,1)	57	1 (1,8)	3,02 [0,36; 25,09]; 0,3072 2,91 [0,37; 23,14]; 0,312 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2441
PT Bauchschmerzen					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Blähung des Bauches					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Diarrhö					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	4 (1,3)	- 0,51 [0,1; 2,55]; 0,4123 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Dyspepsie					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Dysphagie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Erbrechen					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -

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 Gastroösophageale Refluxerkrankung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Hämorrhoiden					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Karies					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Mundtrockenheit					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
PT Oberbauchschmerzen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Stuhldrang					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Unterbauchschmerzen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Verstopfung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Zahnschmerzen					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -

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
PT Thromboisierte Hämorrhoiden					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Übelkeit					
Studie 301	310	8 (2,6)	310	4 (1,3)	2,03 [0,6; 6,8]; 0,2529 2,0 [0,61; 6,57]; 0,2536 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3719
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
SOC Erkrankungen des Immunsystems					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Saisonale Allergien					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
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 Bewusstseinsbeeinträchtigung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Eingeschränktes Erinnerungsvermögen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

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 Hexenschuss					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Koordinationsstörung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Kopfbeschwerden					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
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
Studie 303	137	3 (2,2)	57	1 (1,8)	1,25 [0,13; 12,31]; 0,8462 1,25 [0,13; 11,75]; 0,8463 0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
PT Migräne					
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	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Migräne mit Aura					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Neuralgie					
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 Neuromuskuläre Blockade					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Parästhesie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Polyneuropathie					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Restless-Legs-Syndrom					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Schlafparalyse					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Schläfrigkeit					
Studie 301	310	6 (1,9)	310	7 (2,3)	0,85 [0,28; 2,57]; 0,7795 0,86 [0,29; 2,52]; 0,7795 -0,0 [-0,02; 0,02]; 1,0
Studie 303	137	4 (2,9)	57	0 (0,0)	- 4,21 [0,48; 36,85]; 0,1935 -
PT Schwindelgefühl					
Studie 301	310	7 (2,3)	310	2 (0,6)	- 3,08 [0,83; 11,48]; 0,0934 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Spannungskopfschmerzen					
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
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	3 (1,0)	- 1,33 [0,3; 5,91]; 0,7041 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Schwindel					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Tinnitus					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
SOC Gefäßerkrankungen					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	3 (1,0)	- 1,0 [0,2; 4,99]; 1,0 -
Studie 303	137	3 (2,2)	57	1 (1,8)	1,25 [0,13; 12,31]; 0,8462 1,25 [0,13; 11,75]; 0,8463 0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Hitzewallung					
Studie 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 Hypertonie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -

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
Studie 303	137	2 (1,5)	57	1 (1,8)	0,83 [0,07; 9,34]; 0,8798 0,83 [0,08; 9,0]; 0,8797 -0,0 [-0,04; 0,04]; 1,0
PT Krampfadern					
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 -
Studie 303	137	2 (1,5)	57	0 (0,0)	- 4,15 [0,2; 87,7]; 0,3604 -
PT Adenokarzinom des Kolons					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Chronisch Lymphatische Leukämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Meningiom					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Herzerkrankungen					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	5 (1,6)	- 0,6 [0,15; 2,43]; 0,477 -
PT AV-Block ersten Grades					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Kardiovaskuläre Erkrankung					
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	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d RD [95%-KI]; p-Wert
PT Kardiovaskuläre Insuffizienz					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Sinusbradykardie					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Supraventrikuläre Extrasystolen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Tachyarrhythmie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Ventrikuläre Extrasystolen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Vorhofflimmern					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Vorhoftachykardie					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studie 301	310	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

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 Analabszess					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Bakterielle Scheidenentzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Bindehautentzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
PT Blasenentzündung					
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 Bronchitis					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	2 (0,6)	- 1,5 [0,26; 8,68]; 0,6537 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Divertikulitis					
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 Entzündung der Nasennebenhöhlen					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; 0,0279 -

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 Gerstenkorn					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Grippe					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	6 (1,9)	0,66 [0,19; 2,37]; 0,5265 0,67 [0,19; 2,34]; 0,5267 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,3278
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Harnwegsinfektion					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Herpes zoster					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Infektion der oberen Atemwege					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	4 (1,3)	- 0,3 [0,05; 1,73]; 0,1783 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; 0,0279 -
PT Infektion im Magen-Darmbereich					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	1 (0,3)	- 2,73 [0,38; 19,48]; 0,3161 -
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Innenohrentzündung					
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 Kehlkopfentzündung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Lungenentzündung					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
PT Magen-Darm-Erkrankung					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	1 (0,3)	- 2,73 [0,38; 19,48]; 0,3161 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Mandelentzündung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
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
PT Oraler Herpes					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Pityriasis versicolor					
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 Pulpitis dentalis					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Rachenentzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Schnupfen					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
PT Virale Magen-Darm-Erkrankung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
PT Virusinfektion					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Zahnabszess					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
SOC Leber- und Gallenerkrankungen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Cholelithiasis					
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	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert ^d 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
Studie 303	137	3 (2,2)	57	2 (3,5)	0,62 [0,1; 3,79]; 0,6007 0,62 [0,11; 3,64]; 0,6 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,7282
PT Alptraum					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Anomale Träume					
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	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Anomaler REM-Schlaf					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
PT Depression					
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 -
PT Depressive Stimmung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Gefühllosigkeit					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -

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 Panikattacke					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Reizbarkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Schlafstörung (Insomnie)					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Schlafwandeln					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Stimmungsänderung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Stress					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Suizidgedanken					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
PT Verwirrtheitszustand					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Studie 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

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
Studie 303	137	8 (5,8)	57	2 (3,5)	1,71 [0,35; 8,29]; 0,5082 1,66 [0,36; 7,6]; 0,5109 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,537
PT Arthralgie					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Bandscheibenvorwölbung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Gelenkschwellung					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
PT Gliederbeschwerden					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Knochenerkrankung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Knochenwucherung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Muskelspasmen					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Muskelverspannung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

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 Muskelzucken					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Muskuloskelettale Steifigkeit					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Myalgie					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
PT Nackenschmerzen					
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 Osteoarthritis					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Rückenschmerzen					
Studie 301	310	7 (2,3)	310	4 (1,3)	1,77 [0,51; 6,1]; 0,3676 1,75 [0,52; 5,92]; 0,368 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3509
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
PT Schmerzen in einer Extremität					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -

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 Wirbelsäulenarthrose					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Wirbelsäulenerkrankung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Wirbelsäulenschmerzen					
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 -
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
Studie 303	137	5 (3,6)	57	0 (0,0)	- 4,25 [0,61; 29,68]; 0,145 -
PT Eisenmangel					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Flüssigkeitsretention					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hypercholesterinämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hyponatriämie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

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 Typ-2-Diabetes					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Verminderter Appetit					
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 -
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
Studie 303	137	5 (3,6)	57	3 (5,3)	0,68 [0,16; 2,95]; 0,6086 0,69 [0,17; 2,81]; 0,6077 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5636
PT Angiokardiogramm					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Anomale GFR					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Balancestörung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -

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 Erhöhte Eosinophilenzahl					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Erhöhte Harnsäure im Blut					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Erhöhte Kreatinkinase					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
PT Erhöhter Blutdruck					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Erhöhter Blutharnstoff					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Erhöhtes Bilirubin im Blut					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Erhöhtes T3					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Gewicht erhöht					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

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
PT Kapselendoskopie					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Koloskopie					
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 Kreatinin im Blut erhöht					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Leukozytenzahl erhöht					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT TSH-Erhöhung					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	1 (0,3)	- 2,73 [0,38; 19,48]; 0,3161 -
PT Verminderte GFR					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Vermindertes Hämoglobin					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	0 (0,0)	- 7,46 [1,05; 53,22]; 0,045 -
PT Vermindertes Kalzium im Blut					
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 Verringerung des TSH					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studie 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
Studie 303	137	9 (6,6)	57	2 (3,5)	1,93 [0,4; 9,24]; 0,4087 1,87 [0,42; 8,4]; 0,4127 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3586
PT Alkoholvergiftung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Bänderzerrung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Fraktur einer oberen Extremität					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Fußfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Gehirnerschütterung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Gelenkverrenkung					
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 Gesichtsverletzung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Gliederfüßlerbiss					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
PT Handgelenksfraktur					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Hitzschlag					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Knöchelfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Komplikation bei der Sedierung					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Kratzer					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Medikamentenverabreichung abweichend vom Behandlungsplan					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Postoperative Blutung					
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 Postoperative Entzündung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Posttraumatisches Nackensyndrom					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Quetschung					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Radiusfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Rippenfraktur					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Risswunde der Haut					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Schmerzen während eines Eingriffes					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Sturz					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	8 (2,6)	- 0,21 [0,06; 0,77]; 0,0188 -
Studie 303	137	4 (2,9)	57	1 (1,8)	1,68 [0,18; 15,41]; 0,6444 1,66 [0,19; 14,57]; 0,6454 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6707

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 Tierbiss					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
PT Unterschenkelbruch					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Verbrennung					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
PT Verfahrensbedingte Übelkeit					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Verletzung der Gelenke					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Verletzung der Gliedmaßen					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
PT Verletzung der Wirbelsäule					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
PT Versehentliche Überdosierung					
Studie 301	310	8 (2,6)	310	6 (1,9)	1,34 [0,46; 3,91]; 0,59 1,33 [0,47; 3,8]; 0,5901 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4093
Studie 303	137	4 (2,9)	57	0 (0,0)	- 4,21 [0,48; 36,85]; 0,1935 -

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 Vorsätzliche Überdosierung					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
PT Zahnfraktur					
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 Überdosis					
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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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 ≤ 1% oder ≥ 99% in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>AV: Atrioventrikulär; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff; RD: Risikodifferenz; REM: Rapid Eye Movement; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TSH: Thyroidea-Stimulierendes Hormon; T3: Triiodthyronin; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

Subgruppen Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten UE Studie 301

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,6288					
≥ 65 Jahre	121	43 (35,5)	122	44 (36,1)	0,98 [0,58; 1,65]; 0,9315 0,99 [0,7; 1,38]; 0,9315 -0,01 [-0,13; 0,11]; 0,8802

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* RD [95 % KI]; p-Wert
< 65 Jahre	189	78 (41,3)	188	71 (37,8)	1,16 [0,77; 1,75]; 0,4867 1,09 [0,85; 1,4]; 0,487 0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4349
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,7224					
≥ 25	183	68 (37,2)	192	66 (34,4)	1,13 [0,74; 1,72]; 0,574 1,08 [0,82; 1,42]; 0,574 0,03 [-0,07; 0,13]; 0,5559
< 25	127	53 (41,7)	118	49 (41,5)	1,01 [0,61; 1,68]; 0,9738 1,0 [0,75; 1,35]; 0,9738 0,0 [-0,12; 0,12]; 1,0
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,3466					
hell	274	109 (39,8)	278	108 (38,8)	1,04 [0,74; 1,46]; 0,8226 1,02 [0,83; 1,26]; 0,8226 0,01 [-0,07; 0,09]; 0,8216
nicht-hell	36	12 (33,3)	32	7 (21,9)	1,79 [0,6; 5,3]; 0,296 1,52 [0,68; 3,4]; 0,3029 0,11 [-0,1; 0,32]; 0,3097
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,3396					
Weiblich	199	89 (44,7)	210	83 (39,5)	1,24 [0,84; 1,83]; 0,2872 1,13 [0,9; 1,42]; 0,2874 0,05 [-0,05; 0,15]; 0,3099
Männlich	111	32 (28,8)	100	32 (32,0)	0,86 [0,48; 1,55]; 0,6169 0,9 [0,6; 1,36]; 0,6168 -0,03 [-0,15; 0,09]; 0,6491
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,8384					
Europa	207	90 (43,5)	205	86 (42,0)	1,06 [0,72; 1,57]; 0,7541 1,04 [0,83; 1,3]; 0,7541 0,02 [-0,08; 0,12]; 0,6947
nicht-Europa	103	31 (30,1)	105	29 (27,6)	1,13 [0,62; 2,06]; 0,6933 1,09 [0,71; 1,67]; 0,6934 0,02 [-0,1; 0,14]; 0,7631
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,9669					
≥ 22	129	47 (36,4)	132	46 (34,8)	1,07 [0,65; 1,78]; 0,7892 1,05 [0,75; 1,45]; 0,7892 0,02 [-0,1; 0,14]; 0,7489
< 22	181	74 (40,9)	178	69 (38,8)	1,09 [0,72; 1,67]; 0,6817 1,05 [0,82; 1,36]; 0,6818 0,02 [-0,08; 0,12]; 0,7118
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,4299					
≥ 65 Jahre	121	1 (0,8)	122	6 (4,9)	- 0,23 [0,05; 1,04]; 0,0571 -
< 65 Jahre	189	2 (1,1)	188	4 (2,1)	0,49 [0,09; 2,72]; 0,4161

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* RD [95 % KI]; p-Wert
					0,5 [0,09; 2,68]; 0,4166 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4464
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,3095					
≥ 25	183	1 (0,5)	192	7 (3,6)	- 0,23 [0,06; 0,92]; 0,0381 -
< 25	127	2 (1,6)	118	3 (2,5)	0,61 [0,1; 3,74]; 0,596 0,62 [0,11; 3,64]; 0,5962 -0,01 [-0,05; 0,03]; 0,5952
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,1495					
hell	274	2 (0,7)	278	10 (3,6)	- 0,26 [0,08; 0,82]; 0,021 -
nicht-hell	36	1 (2,8)	32	0 (0,0)	- 6,61 [0,13; 335,5]; 0,3458 -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,6404					
Weiblich	199	3 (1,5)	210	8 (3,8)	0,39 [0,1; 1,48]; 0,1648 0,4 [0,11; 1,47]; 0,1663 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,2067
Männlich	111	0 (0,0)	100	2 (2,0)	- 0,12 [0,01; 1,94]; 0,1353 -
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,0559					
nicht-Europa	103	3 (2,9)	105	2 (1,9)	1,54 [0,25; 9,44]; 0,6376 1,53 [0,26; 8,96]; 0,6379 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6512
Europa	207	0 (0,0)	205	8 (3,9)	- 0,13 [0,03; 0,52]; 0,0041 -
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,2578					
≥ 22	129	2 (1,6)	132	3 (2,3)	0,68 [0,11; 4,12]; 0,6722 0,68 [0,12; 4,02]; 0,6724 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5663
< 22	181	1 (0,6)	178	7 (3,9)	- 0,21 [0,05; 0,86]; 0,0303 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,9753					
≥ 65 Jahre	121	35 (28,9)	122	30 (24,6)	1,25 [0,71; 2,21]; 0,4456 1,18 [0,77; 1,79]; 0,4462 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4905
< 65 Jahre	189	62 (32,8)	188	52 (27,7)	1,28 [0,82; 1,98]; 0,2773 1,19 [0,87; 1,61]; 0,2782 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2937
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,856					

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* RD [95 % KI]; p-Wert
≥ 25	183	55 (30,1)	192	48 (25,0)	1,29 [0,82; 2,03]; 0,2735 1,2 [0,86; 1,67]; 0,274 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2817
< 25	127	42 (33,1)	118	34 (28,8)	1,22 [0,71; 2,1]; 0,4719 1,15 [0,79; 1,67]; 0,473 0,04 [-0,08; 0,16]; 0,508
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,1901					
hell	274	85 (31,0)	278	77 (27,7)	1,17 [0,81; 1,69]; 0,3913 1,12 [0,86; 1,45]; 0,3916 0,03 [-0,05; 0,11]; 0,4473
nicht-hell	36	12 (33,3)	32	5 (15,6)	2,7 [0,83; 8,78]; 0,0988 2,13 [0,84; 5,4]; 0,1096 0,18 [-0,02; 0,38]; 0,0757
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,0804					
Weiblich	199	73 (36,7)	210	56 (26,7)	1,59 [1,05; 2,43]; 0,0299 1,38 [1,03; 1,84]; 0,0307 0,1 [0,01; 0,19]; 0,0288
Männlich	111	24 (21,6)	100	26 (26,0)	0,79 [0,42; 1,48]; 0,4557 0,83 [0,51; 1,35]; 0,4557 -0,04 [-0,16; 0,08]; 0,5061
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,734					
Europa	207	72 (34,8)	205	62 (30,2)	1,23 [0,81; 1,86]; 0,3258 1,15 [0,87; 1,52]; 0,3265 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2816
nicht-Europa	103	25 (24,3)	105	20 (19,0)	1,36 [0,7; 2,64]; 0,3612 1,27 [0,76; 2,15]; 0,3622 0,05 [-0,06; 0,16]; 0,3874
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,6873					
≥ 22	129	37 (28,7)	132	30 (22,7)	1,37 [0,78; 2,39]; 0,2717 1,26 [0,83; 1,91]; 0,2728 0,06 [-0,05; 0,17]; 0,2698
< 22	181	60 (33,1)	178	52 (29,2)	1,2 [0,77; 1,88]; 0,4212 1,13 [0,83; 1,54]; 0,4218 0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4206
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,923					
≥ 65 Jahre	121	23 (19,0)	122	20 (16,4)	1,2 [0,62; 2,32]; 0,5936 1,16 [0,67; 2,0]; 0,5938 0,03 [-0,07; 0,13]; 0,5512
< 65 Jahre	189	35 (18,5)	188	29 (15,4)	1,25 [0,73; 2,14]; 0,4244 1,2 [0,77; 1,88]; 0,4249 0,03 [-0,05; 0,11]; 0,4459
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,0951					
≥ 25	183	34 (18,6)	192	23 (12,0)	1,68 [0,95; 2,97]; 0,0772

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* RD [95 % KI]; p-Wert
					1,55 [0,95; 2,53]; 0,0785 0,07 [-0,0; 0,14]; 0,0587
< 25	127	24 (18,9)	118	26 (22,0)	0,82 [0,44; 1,54]; 0,5431 0,86 [0,52; 1,41]; 0,5432 -0,03 [-0,13; 0,07]; 0,5727
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8972					
hell	274	55 (20,1)	278	47 (16,9)	1,23 [0,8; 1,9]; 0,3384 1,19 [0,84; 1,69]; 0,3388 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3699
nicht-hell	36	3 (8,3)	32	2 (6,2)	1,36 [0,21; 8,73]; 0,7433 1,33 [0,24; 7,48]; 0,7437 0,02 [-0,1; 0,14]; 0,7632
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,895					
Weiblich	199	44 (22,1)	210	39 (18,6)	1,24 [0,77; 2,02]; 0,3742 1,19 [0,81; 1,75]; 0,3745 0,04 [-0,04; 0,12]; 0,3198
Männlich	111	14 (12,6)	100	10 (10,0)	1,3 [0,55; 3,07]; 0,5514 1,26 [0,59; 2,71]; 0,5522 0,03 [-0,06; 0,12]; 0,5005
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,8915					
Europa	207	47 (22,7)	205	39 (19,0)	1,25 [0,78; 2,01]; 0,3585 1,19 [0,82; 1,74]; 0,3592 0,04 [-0,04; 0,12]; 0,322
nicht-Europa	103	11 (10,7)	105	10 (9,5)	1,14 [0,46; 2,8]; 0,7822 1,12 [0,5; 2,53]; 0,7822 0,01 [-0,07; 0,09]; 0,8225
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,4708					
≥ 22	129	23 (17,8)	132	23 (17,4)	1,03 [0,54; 1,94]; 0,9315 1,02 [0,61; 1,73]; 0,9315 0,0 [-0,09; 0,09]; 1,0
< 22	181	35 (19,3)	178	26 (14,6)	1,4 [0,8; 2,44]; 0,2341 1,32 [0,83; 2,1]; 0,2354 0,05 [-0,03; 0,13]; 0,2075
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,1903					
< 65 Jahre	189	5 (2,6)	188	4 (2,1)	1,25 [0,33; 4,73]; 0,7424 1,24 [0,34; 4,56]; 0,7424 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5355
≥ 65 Jahre	121	0 (0,0)	122	3 (2,5)	- 0,13 [0,01; 1,3]; 0,0833 -
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,8543					
≥ 25	183	4 (2,2)	192	6 (3,1)	0,69 [0,19; 2,5]; 0,5745 0,7 [0,2; 2,44]; 0,5748 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5575

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* RD [95 % KI]; p-Wert
< 25	127	1 (0,8)	118	1 (0,8)	- 0,93 [0,06; 14,96]; 0,9585 -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,8729					
Weiblich	199	4 (2,0)	210	6 (2,9)	0,7 [0,19; 2,51]; 0,5812 0,7 [0,2; 2,46]; 0,5814 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5212
Männlich	111	1 (0,9)	100	1 (1,0)	- 0,9 [0,06; 14,54]; 0,941 -
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,7786					
Europa	207	4 (1,9)	205	6 (2,9)	0,65 [0,18; 2,35]; 0,5149 0,66 [0,19; 2,31]; 0,5152 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5203
nicht-Europa	103	1 (1,0)	105	1 (1,0)	- 1,02 [0,06; 16,41]; 0,9891 -
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,8937					
≥ 22	129	3 (2,3)	132	4 (3,0)	0,76 [0,17; 3,47]; 0,7253 0,77 [0,18; 3,36]; 0,7254 -0,01 [-0,05; 0,03]; 0,6291
< 22	181	2 (1,1)	178	3 (1,7)	0,65 [0,11; 3,95]; 0,6414 0,66 [0,11; 3,88]; 0,6415 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,4275
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,3293					
< 65 Jahre	189	3 (1,6)	188	4 (2,1)	0,74 [0,16; 3,36]; 0,6986 0,75 [0,17; 3,29]; 0,6986 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4816
≥ 65 Jahre	121	0 (0,0)	122	3 (2,5)	- 0,13 [0,01; 1,3]; 0,0833 -
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,4744					
≥ 25	183	3 (1,6)	192	5 (2,6)	0,62 [0,15; 2,65]; 0,5217 0,63 [0,15; 2,6]; 0,5221 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5106
< 25	127	0 (0,0)	118	2 (1,7)	- 0,12 [0,01; 2,0]; 0,1415 -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,4612					
Weiblich	199	3 (1,5)	210	5 (2,4)	0,63 [0,15; 2,66]; 0,5273 0,63 [0,15; 2,61]; 0,5276 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,4718
Männlich	111	0 (0,0)	100	2 (2,0)	-

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* RD [95 % KI]; p-Wert
					0,12 [0,01; 1,94]; 0,1353 -
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,4767					
≥ 22	129	2 (1,6)	132	3 (2,3)	0,68 [0,11; 4,12]; 0,6722 0,68 [0,12; 4,02]; 0,6724 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5663
< 22	181	1 (0,6)	178	4 (2,2)	- 0,29 [0,05; 1,7]; 0,1713 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</p> <p>b: Die Studiendauer der Studie 301 betrug 12 Wochen.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo).</p> <p>* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtraten UE Studie 303

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,9962					
≥ 65 Jahre	54	24 (44,4)	26	10 (38,5)	1,28 [0,49; 3,33]; 0,6125 1,16 [0,65; 2,04]; 0,6193 0,06 [-0,17; 0,29]; 0,6204
< 65 Jahre	83	31 (37,3)	31	10 (32,3)	1,25 [0,52; 3,0]; 0,6146 1,16 [0,65; 2,07]; 0,6212 0,05 [-0,14; 0,24]; 0,6273
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,4912					
≥ 25	77	35 (45,5)	34	12 (35,3)	1,53 [0,66; 3,52]; 0,3194 1,29 [0,77; 2,16]; 0,3372 0,1 [-0,1; 0,3]; 0,3205
< 25	60	20 (33,3)	23	8 (34,8)	0,94 [0,34; 2,58]; 0,9005 0,96 [0,49; 1,86]; 0,9001 -0,01 [-0,24; 0,22]; 0,9374
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8703					
hell	121	51 (42,1)	53	19 (35,8)	1,3 [0,67; 2,54]; 0,436 1,18 [0,78; 1,78]; 0,4459 0,06 [-0,1; 0,22]; 0,4605
nicht-hell	16	4 (25,0)	4	1 (25,0)	1,0 [0,08; 12,56]; 1,0 1,0 [0,15; 6,67]; 1,0 0,0 [-0,47; 0,47]; 1,0

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,3043					
Weiblich	98	42 (42,9)	40	17 (42,5)	1,01 [0,48; 2,13]; 0,9693 1,01 [0,66; 1,55]; 0,9693 0,0 [-0,18; 0,18]; 1,0
Männlich	39	13 (33,3)	17	3 (17,6)	2,33 [0,57; 9,59]; 0,2401 1,89 [0,62; 5,78]; 0,2652 0,16 [-0,07; 0,39]; 0,1811
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,4033					
Europa	97	43 (44,3)	37	13 (35,1)	1,47 [0,67; 3,22]; 0,3359 1,26 [0,77; 2,06]; 0,3538 0,09 [-0,09; 0,27]; 0,34
nicht-Europa	40	12 (30,0)	20	7 (35,0)	0,8 [0,25; 2,49]; 0,695 0,86 [0,4; 1,84]; 0,6918 -0,05 [-0,3; 0,2]; 0,7113
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,3452					
≥ 22	45	12 (26,7)	16	2 (12,5)	2,55 [0,5; 12,89]; 0,259 2,13 [0,53; 8,51]; 0,2833 0,14 [-0,07; 0,35]; 0,1867
< 22	92	43 (46,7)	41	18 (43,9)	1,12 [0,53; 2,35]; 0,7618 1,06 [0,71; 1,6]; 0,7642 0,03 [-0,15; 0,21]; 0,7608
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,2398					
≥ 65 Jahre	54	5 (9,3)	26	0 (0,0)	- 4,76 [0,7; 32,5]; 0,1113 -
< 65 Jahre	83	4 (4,8)	31	2 (6,5)	0,73 [0,13; 4,22]; 0,7293 0,75 [0,14; 3,88]; 0,7284 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,7023
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,9575					
≥ 25	77	4 (5,2)	34	1 (2,9)	1,81 [0,19; 16,81]; 0,6026 1,77 [0,2; 15,22]; 0,6047 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6155
< 25	60	5 (8,3)	23	1 (4,3)	2,0 [0,22; 18,11]; 0,5375 1,92 [0,24; 15,54]; 0,5423 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4806
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,1137					
hell	121	8 (6,6)	53	1 (1,9)	3,68 [0,45; 30,2]; 0,2249 3,5 [0,45; 27,32]; 0,2314 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0878
nicht-hell	16	1 (6,2)	4	1 (25,0)	0,2 [0,01; 4,17]; 0,2989 0,25 [0,02; 3,19]; 0,2859 -0,19 [-0,63; 0,25]; 0,4053

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,6843					
Weiblich	98	6 (6,1)	40	1 (2,5)	2,54 [0,3; 21,83]; 0,3947 2,45 [0,3; 19,7]; 0,3998 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2501
Männlich	39	3 (7,7)	17	1 (5,9)	1,33 [0,13; 13,82]; 0,8095 1,31 [0,15; 11,69]; 0,8103 0,02 [-0,12; 0,16]; 0,7913
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,2974					
Europa	97	8 (8,2)	37	1 (2,7)	3,24 [0,39; 26,81]; 0,2764 3,05 [0,4; 23,56]; 0,2847 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1202
nicht-Europa	40	1 (2,5)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 8,22]; 0,6179 0,5 [0,03; 7,59]; 0,6174 -0,02 [-0,13; 0,09]; 0,7274
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,9211					
≥ 22	45	2 (4,4)	16	0 (0,0)	- 3,97 [0,17; 95,18]; 0,3951 -
< 22	92	7 (7,6)	41	2 (4,9)	1,61 [0,32; 8,09]; 0,5658 1,56 [0,34; 7,19]; 0,5685 0,03 [-0,06; 0,12]; 0,5008
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,3394					
≥ 65 Jahre	54	20 (37,0)	26	8 (30,8)	1,32 [0,49; 3,6]; 0,5825 1,2 [0,61; 2,36]; 0,5894 0,06 [-0,16; 0,28]; 0,6039
< 65 Jahre	83	23 (27,7)	31	4 (12,9)	2,59 [0,82; 8,21]; 0,1066 2,15 [0,81; 5,71]; 0,1257 0,15 [-0,0; 0,3]; 0,0532
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,5735					
≥ 25	77	27 (35,1)	34	7 (20,6)	2,08 [0,8; 5,41]; 0,1317 1,7 [0,82; 3,52]; 0,151 0,14 [-0,03; 0,31]; 0,112
< 25	60	16 (26,7)	23	5 (21,7)	1,31 [0,42; 4,11]; 0,6445 1,23 [0,51; 2,96]; 0,6497 0,05 [-0,15; 0,25]; 0,6409
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,664					
hell	121	39 (32,2)	53	11 (20,8)	1,82 [0,84; 3,9]; 0,1266 1,55 [0,86; 2,79]; 0,141 0,11 [-0,03; 0,25]; 0,1163
nicht-hell	16	4 (25,0)	4	1 (25,0)	1,0 [0,08; 12,56]; 1,0 1,0 [0,15; 6,67]; 1,0 0,0 [-0,47; 0,47]; 1,0
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,965					
Weiblich	98	33 (33,7)	40	9 (22,5)	1,75 [0,75; 4,1]; 0,1987

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* RD [95 % KI]; p-Wert
					1,5 [0,79; 2,83]; 0,216 0,11 [-0,05; 0,27]; 0,1779
Männlich	39	10 (25,6)	17	3 (17,6)	1,61 [0,38; 6,79]; 0,5171 1,45 [0,46; 4,62]; 0,527 0,08 [-0,15; 0,31]; 0,5001
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,8668					
Europa	97	32 (33,0)	37	8 (21,6)	1,78 [0,73; 4,35]; 0,202 1,53 [0,78; 3,0]; 0,2205 0,11 [-0,05; 0,27]; 0,1852
nicht-Europa	40	11 (27,5)	20	4 (20,0)	1,52 [0,41; 5,55]; 0,5287 1,38 [0,5; 3,78]; 0,5369 0,08 [-0,14; 0,3]; 0,4924
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,2909					
≥ 22	45	11 (24,4)	16	1 (6,2)	4,85 [0,57; 41,06]; 0,1471 3,91 [0,55; 27,93]; 0,1739 0,18 [0,01; 0,35]; 0,0408
< 22	92	32 (34,8)	41	11 (26,8)	1,45 [0,64; 3,28]; 0,3665 1,3 [0,73; 2,31]; 0,3785 0,08 [-0,09; 0,25]; 0,3533
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,1314					
≥ 65 Jahre	54	11 (20,4)	26	2 (7,7)	3,07 [0,63; 15,01]; 0,1661 2,65 [0,63; 11,09]; 0,1826 0,13 [-0,02; 0,28]; 0,0857
< 65 Jahre	83	14 (16,9)	31	7 (22,6)	0,7 [0,25; 1,93]; 0,4853 0,75 [0,33; 1,68]; 0,4792 -0,06 [-0,23; 0,11]; 0,4932
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,6516					
≥ 25	77	15 (19,5)	34	5 (14,7)	1,4 [0,47; 4,23]; 0,5475 1,32 [0,52; 3,35]; 0,5527 0,05 [-0,1; 0,2]; 0,5192
< 25	60	10 (16,7)	23	4 (17,4)	0,95 [0,27; 3,4]; 0,9371 0,96 [0,33; 2,75]; 0,937 -0,01 [-0,19; 0,17]; 0,9209
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8601					
hell	121	24 (19,8)	53	9 (17,0)	1,21 [0,52; 2,82]; 0,6589 1,17 [0,58; 2,34]; 0,6612 0,03 [-0,09; 0,15]; 0,647
nicht-hell	16	1 (6,2)	4	0 (0,0)	- 3,49 [0,03; 468,68]; 0,6171 -

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,2555					
Weiblich	98	20 (20,4)	40	9 (22,5)	0,88 [0,36; 2,15]; 0,7844 0,91 [0,45; 1,82]; 0,7833 -0,02 [-0,17; 0,13]; 0,8085
Männlich	39	5 (12,8)	17	0 (0,0)	- 4,7 [0,65; 34,06]; 0,1252 -
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,1255					
Europa	97	23 (23,7)	37	6 (16,2)	1,61 [0,6; 4,33]; 0,3491 1,46 [0,65; 3,3]; 0,3607 0,07 [-0,08; 0,22]; 0,3525
nicht-Europa	40	2 (5,0)	20	3 (15,0)	0,3 [0,05; 1,95]; 0,2068 0,33 [0,06; 1,84]; 0,2071 -0,1 [-0,27; 0,07]; 0,2529
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,906					
≥ 22	45	3 (6,7)	16	1 (6,2)	1,07 [0,1; 11,11]; 0,9539 1,07 [0,12; 9,53]; 0,9539 0,0 [-0,14; 0,14]; 1,0
< 22	92	22 (23,9)	41	8 (19,5)	1,3 [0,52; 3,22]; 0,5756 1,23 [0,6; 2,52]; 0,5802 0,04 [-0,11; 0,19]; 0,6121
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,2979					
< 65 Jahre	83	2 (2,4)	31	1 (3,2)	0,74 [0,06; 8,47]; 0,8093 0,75 [0,07; 7,95]; 0,809 -0,01 [-0,08; 0,06]; 0,7931
≥ 65 Jahre	54	0 (0,0)	26	2 (7,7)	- 0,04 [0,0; 0,87]; 0,0403 -
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,6182					
< 25	60	2 (3,3)	23	2 (8,7)	0,36 [0,05; 2,74]; 0,3249 0,38 [0,06; 2,56]; 0,3226 -0,05 [-0,17; 0,07]; 0,4368
≥ 25	77	0 (0,0)	34	1 (2,9)	- 0,04 [0,0; 2,68]; 0,1324 -
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,4156					
hell	121	2 (1,7)	53	2 (3,8)	0,43 [0,06; 3,13]; 0,4033 0,44 [0,06; 3,03]; 0,4026 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4946
nicht-hell	16	0 (0,0)	4	1 (25,0)	- 0,01 [0,0; 0,9]; 0,0455 -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,6798					
Weiblich	98	1 (1,0)	40	2 (5,0)	0,2 [0,02; 2,22]; 0,1885

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* RD [95 % KI]; p-Wert
					0,2 [0,02; 2,19]; 0,1891 -0,04 [-0,11; 0,03]; 0,2687
Männlich	39	1 (2,6)	17	1 (5,9)	0,42 [0,02; 7,15]; 0,5495 0,44 [0,03; 6,57]; 0,5485 -0,03 [-0,15; 0,09]; 0,6436
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,67					
Europa	97	2 (2,1)	37	2 (5,4)	0,37 [0,05; 2,72]; 0,3273 0,38 [0,06; 2,61]; 0,3259 -0,03 [-0,11; 0,05]; 0,4608
nicht-Europa	40	0 (0,0)	20	1 (5,0)	- 0,05 [0,0; 3,18]; 0,1573 -
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,4605					
≥ 65 Jahre	54	4 (7,4)	26	0 (0,0)	- 4,66 [0,55; 39,38]; 0,1571 -
< 65 Jahre	83	3 (3,6)	31	1 (3,2)	1,12 [0,11; 11,24]; 0,9201 1,12 [0,12; 10,37]; 0,9202 0,0 [-0,07; 0,07]; 1,0
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,8106					
≥ 25	77	4 (5,2)	34	1 (2,9)	1,81 [0,19; 16,81]; 0,6026 1,77 [0,2; 15,22]; 0,6047 0,02 [-0,06; 0,1]; 0,6155
< 25	60	3 (5,0)	0	0 (0,0)	- 4,13 [0,32; 53,39]; 0,2776 -
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 -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,7833					
Weiblich	98	3 (3,1)	40	0 (0,0)	- 4,17 [0,34; 51,5]; 0,265 -
Männlich	39	4 (10,3)	17	1 (5,9)	1,83 [0,19; 17,69]; 0,6023 1,74 [0,21; 14,47]; 0,6066 0,04 [-0,11; 0,19]; 0,6058

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,1033					
Europa	97	7 (7,2)	37	0 (0,0)	- 4,25 [0,78; 23,16]; 0,0945 -
nicht-Europa	40	0 (0,0)	20	1 (5,0)	- 0,05 [0,0; 3,18]; 0,1573 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</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>* 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT Studie 303

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* RD [95 % KI]; p-Wert
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,9117					
≥ 65 Jahre	54	0 (0,0)	26	1 (3,8)	- 0,05 [0,0; 3,03]; 0,1495 -
< 65 Jahre	83	0 (0,0)	31	1 (3,2)	- 0,03 [0,0; 2,07]; 0,1018 -
BMI - p-Wert der Interaktion: 0,9542					
≥ 25	77	0 (0,0)	34	1 (2,9)	- 0,04 [0,0; 2,68]; 0,1324 -
< 25	60	0 (0,0)	23	1 (4,3)	- 0,03 [0,0; 2,16]; 0,1063 -
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,8556					
hell	121	0 (0,0)	53	1 (1,9)	- 0,04 [0,0; 2,65]; 0,1308 -
nicht-hell	16	0 (0,0)	4	1 (25,0)	- 0,01 [0,0; 0,9]; 0,0455 -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,971					

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* RD [95 % KI]; p-Wert
Weiblich	98	0 (0,0)	40	1 (2,5)	- 0,03 [0,0; 2,39]; 0,1175 -
Männlich	39	0 (0,0)	17	1 (5,9)	- 0,04 [0,0; 2,63]; 0,1299 -
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,9031					
Europa	97	0 (0,0)	37	1 (2,7)	- 0,03 [0,0; 2,14]; 0,1054 -
nicht-Europa	40	0 (0,0)	20	1 (5,0)	- 0,05 [0,0; 3,18]; 0,1573 -
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten. b: Die Studie 303 begann als Folgestudie der Studie 301 in Woche 16 und endete in Woche 52. c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo) * Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen. N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Studie 301

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* RD [95 % KI]; p-Wert
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,7372					
≥ 65 Jahre	121	9 (7,4)	122	4 (3,3)	2,37 [0,71; 7,92]; 0,1606 2,27 [0,72; 7,17]; 0,1629 0,04 [-0,02; 0,1]; 0,1654
< 65 Jahre	189	12 (6,3)	188	4 (2,1)	3,12 [0,99; 9,85]; 0,0526 2,98 [0,98; 9,09]; 0,0543 0,04 [-0,0; 0,08]; 0,0521
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
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: 0,2314					
hell	274	19 (6,9)	278	6 (2,2)	3,38 [1,33; 8,59]; 0,0106

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* RD [95 % KI]; p-Wert
					3,21 [1,3; 7,92]; 0,0113 0,05 [0,02; 0,08]; 0,0047
nicht-hell	36	2 (5,6)	32	2 (6,2)	0,88 [0,12; 6,65]; 0,9034 0,89 [0,13; 5,95]; 0,9034 -0,01 [-0,12; 0,1]; 0,8714
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,5945					
Weiblich	199	16 (8,0)	210	7 (3,3)	2,54 [1,02; 6,3]; 0,0452 2,41 [1,01; 5,74]; 0,0465 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0288
Männlich	111	5 (4,5)	100	1 (1,0)	- 3,53 [0,7; 17,89]; 0,1271 -
Herkunftsregion - p-Wert der Interaktion: 0,8209					
Europa	207	15 (7,2)	205	6 (2,9)	2,59 [0,98; 6,82]; 0,0537 2,48 [0,98; 6,26]; 0,0552 0,04 [-0,0; 0,08]; 0,0627
nicht-Europa	103	6 (5,8)	105	2 (1,9)	3,19 [0,63; 16,16]; 0,1621 3,06 [0,63; 14,8]; 0,1648 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,1336
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: 0,5858					
≥ 22	129	10 (7,8)	132	3 (2,3)	3,61 [0,97; 13,45]; 0,0553 3,41 [0,96; 12,11]; 0,0577 0,05 [-0,0; 0,1]; 0,0625
< 22	181	11 (6,1)	178	5 (2,8)	2,24 [0,76; 6,58]; 0,1429 2,16 [0,77; 6,1]; 0,1445 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1666
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</p> <p>b: Die Studiendauer der Studie 301 betrug 12 Wochen.</p> <p>c: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>* Das Relative Risiko wurde durch eine Berechnung der Peto Odds Ratio ersetzt, wenn Ereignisraten von ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle vorlagen.</p> <p>N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Unerwünschte Ereignisse in den Studien 301 und 303 (als eine kontinuierliche Studie mit einer Gesamtdauer von 52 Wochen)

Gesamtraten UE

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades				
Studie 301 => 303	310	148 (47,7)	310	123 (39,7)
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE				

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
Studie 301 => 303	310	118 (38,1)	310	89 (28,7)
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE				
Studie 301 => 303	310	78 (25,2)	310	51 (16,5)
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE				
Studie 301 => 303	310	7 (2,3)	310	10 (3,2)
Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE				
Studie 301 => 303	310	10 (3,2)	310	8 (2,6)
Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben				
Studie 301 => 303	310	12 (3,9)	310	12 (3,9)
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (unabhängig des Schweregrades), die bei mindestens 10% der Studienteilnehmenden in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Studie 301 => 303	310	45 (14,5)	310	30 (9,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	55 (17,7)	310	54 (17,4)
PT Nasopharyngitis				
Studie 301 => 303	310	31 (10,0)	310	28 (9,0)
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens zehn Studienteilnehmenden UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmenden in einem Studienarm aufgetreten

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Studie 301 => 303	310	20 (6,5)	310	11 (3,5)
PT Ermüdung				
Studie 301 => 303	310	10 (3,2)	310	3 (1,0)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Studie 301 => 303	310	11 (3,5)	310	1 (0,3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Studie 301 => 303	310	28 (9,0)	310	15 (4,8)
PT Übelkeit				
Studie 301 => 303	310	10 (3,2)	310	4 (1,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Studie 301 => 303	310	45 (14,5)	310	30 (9,7)
PT Kopfschmerzen				
Studie 301 => 303	310	23 (7,4)	310	13 (4,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	55 (17,7)	310	54 (17,4)
PT Nasopharyngitis				
Studie 301 => 303	310	31 (10,0)	310	28 (9,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	9 (2,9)	310	12 (3,9)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Studie 301 => 303	310	27 (8,7)	310	10 (3,2)
SOC Untersuchungen				
Studie 301 => 303	310	18 (5,8)	310	13 (4,2)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Studie 301 => 303	310	26 (8,4)	310	25 (8,1)
PT Versehentliche Überdosierung				
Studie 301 => 303	310	11 (3,5)	310	6 (1,9)

a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.

b: 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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

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

n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Grippeähnliche Erkrankung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Nierenkolik				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	3 (1,0)
PT Kopfschmerzen				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
PT Migräne				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Adenokarzinom des Kolons				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)
PT Analabszess				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Divertikulitis				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Herpes zoster				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Lungenentzündung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
PT Depression				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Stress				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Suizidgedanken				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
SOC Untersuchungen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Vermindertes Hämoglobin				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)
PT Bänderzerrung				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Knöchelfraktur				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Sturz				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Unterschenkelbruch				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Grippeähnliche Erkrankung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Endokrine Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Subakute Schilddrüsenentzündung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Nierenkolik				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)
PT Adenokarzinom des Kolons				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Chronisch Lymphatische Leukämie				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)
PT Analabszess				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Divertikulitis				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Herpes zoster				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Lungenentzündung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	3 (1,0)
PT Depression				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)
PT Panikattacke				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Suizidgedanken				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Verwirrheitszustand				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Knochenkrankung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Untersuchungen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Vermindertes Hämoglobin				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)
PT Handgelenksfraktur				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Knöchelfraktur				

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Postoperative Blutung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienbehandlung führten, nach SOC und PT

UE ^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care ^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Ermüdung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Endokrine Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)
PT Hyperthyreose				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Subakute Schilddrüsenentzündung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)
PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
PT Migräne mit Aura				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
PT Schwindel				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Tinnitus				

UE^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Chronisch Lymphatische Leukämie				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Herzerkrankungen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)
PT Supraventrikuläre Extrasystolen				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Vorhofftachykardie				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)
PT Analabszess				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Mandelentzündung				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Nasopharyngitis				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	3 (1,0)
PT Panikattacke				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Schlafstörung (Insomnie)				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Suizidgedanken				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)
PT Verwirrheitszustand				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)
PT Flüssigkeitsretention				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
PT Verminderter Appetit				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
PT Knöchelfraktur				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
PT Komplikation bei der Sedierung				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)

UE^a	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care^c	
Studie ^b SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<p>a: Die Tabelle stellt nur alle tatsächlich aufgetretenen UEs dar bzw. alle Events, welche die vorgegebene Kondition erfüllt. Für alle nicht dargestellten UEs sind keine relevanten Ereignisse aufgetreten.</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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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>n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PT: Bevorzugte Begriffe (engl. Preferred Terms); SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Nebenwirkungen - Ergänzende Endpunkte

Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test

Rücklaufquoten basierend auf der Anzahl der Studienteilnehmenden, die zum jeweiligen Zeitpunkt in der Studie verblieben waren - Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test

CSTTOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	305/307 (99.3)	300/306 (98.0)
Monat 3	287/293 (98.0)	283/293 (96.6)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Rücklaufquoten auf Basis der Anzahl randomisierter Studienteilnehmender - Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test

CSTTOT	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie ^a Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
Studie 301	N = 310	N = 310
Monat 1	305 (98.4)	300 (96.8)
Monat 3	287 (92.6)	283 (91.3)

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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.

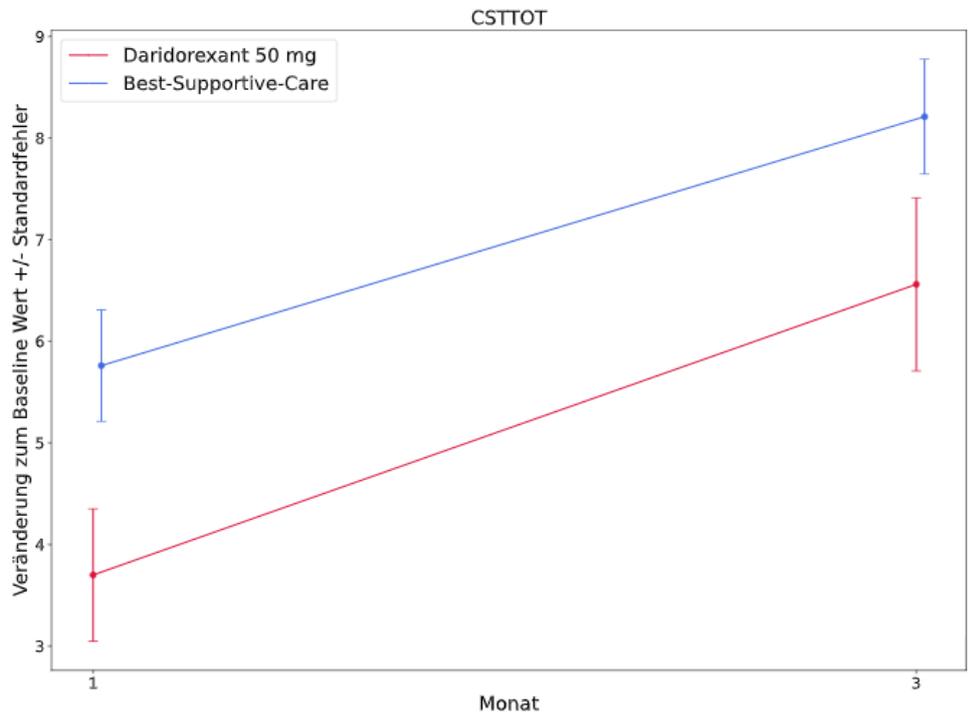
b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe des Arztes und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert

Ergebnisse für den Endpunkt Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test

CSTTOT (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)			
Studie 301												
CSTTOT	309	58,21 (18,83)	287	64,45 (18,17)	4,67 (10,04)	310	58,31 (17,26)	283	66,13 (19,18)	6,64 (10,11)	-1,96 [-3,53; -0,39] 0,0143	
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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). Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.</p> <p>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; SD: Standardabweichung</p>												

Abbildung Residualeffekt am nächsten Morgen anhand Coding Sub-Test



N/Monat	1	3
Daridorexant 50mg	305	287
Best-Supportive-Care	300	283

Entzugerscheinungen (körperliche Abhängigkeit) nach Absetzen der Behandlung (Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire [BWSQ])

Der mittlere und mediane BWSQ-Gesamtwert (Bereich 0 bis 40) war in beiden Studienarmen der Studien 301 und 303 (Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care) bei der letzten Visite der doppelblinden Behandlungsphase und den Visiten der Auswaschphasen niedrig und vergleichbar. Die Veränderungen zwischen der letzten Bewertung der doppelblinden Behandlungsphase und jeder geplanten Visite der Auswaschphase zeigten jeweils eine Verringerung (Verbesserung) des BWSQ-Gesamtwerts, der in beiden Studienarmen ähnlich war.

Ergebnisse für den Endpunkt Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ) aus den Studien 301 und 303: Beobachteter Wert und Veränderung des Gesamtergebnisses von der letzten verfügbaren Bewertung der doppelblinden Studienphase bis zu jeder geplanten Visite der Auswaschphase, Treatment-Withdrawal-Set

BWSQ-Gesamtwert Studie ^a	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie 301	N = 286 ^c	N = 280 ^c
Letzte Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase		
n	286	280
Mittelwert (SD)	2,0 (3,1)	1,9 (3,3)
Median (Min; Max)	1 (0; 21)	0 (0; 20)
Auswaschphase – Visite 9		
n	275	266
Mittelwert (SD)	1,7 (2,7)	1,5 (2,7)
Median (Min; Max)	0 (0; 20)	0 (0; 15)
Veränderung im Vergleich zur letzten Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase – Visite 9		
n	275	266
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,7)	-0,5 (1,8)
Median (Min; Max)	0 (-9; 9)	0 (-17; 5)
Auswaschphase – Visite 10		
n	282	273
Mittelwert (SD)	1,4 (2,2)	1,2 (2,1)
Median (Min; Max)	0 (0; 12)	0 (0; 11)
Veränderung im Vergleich zur letzten Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase – Visite 10		
n	282	273
Mittelwert (SD)	-0,6 (2,3)	-0,7 (2,3)
Median (Min; Max)	0 (-18; 7)	0 (-15; 4)

BWSQ-Gesamtwert Studie^a	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
Studie 303	N = 93^c	N = 78^c
Letzte Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase		
n	81	67
Mittelwert (SD)	1,4 (2,3)	1,0 (1,7)
Median (Min; Max)	0 (0; 10)	0 (0; 8)
Ende der Auswaschphase		
n	79	64
Mittelwert (SD)	1,0 (2,0)	0,6 (1,2)
Median (Min; Max)	0 (0; 9)	0 (0; 7)
Veränderung im Vergleich zur letzten Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase		
n	79	64
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,7)	-0,4 (1,5)
Median (Min; Max)	0 (-6; 5)	0 (-6; 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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>c: Treatment-Withdrawal-Set: Alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Placebo als Auswaschbehandlung erhielten.</p> <p>BWSQ: Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; SD: Standardabweichung</p>		

Rebound-Insomnie

In der Studie 301 wurde das Auftreten einer Rebound-Insomnie anhand der klinischen Schlafparameter WASO und LPS zu Beginn der Auswaschphase (Visite 9) im Vergleich zu Baseline (Visite 3) und anhand des patientenberichteten Schlafparameters sTST während der Auswaschphase im Vergleich zu Baseline bewertet (für die sTST ergaben sich die Baseline-Werte jeweils aus dem Mittelwert der SDQ-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar vor der ersten PSG-Nacht zu Visite 3 zu Hause gemacht wurden; die Werte für die Auswaschphase ergaben sich aus dem Mittelwert der SDQ-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar nach der PSG-Nacht zu Visite 9 gemacht wurden). In der Studie 303 wurde das Auftreten einer Rebound-Insomnie anhand der Veränderung der sTST in der Auswaschphase im Vergleich zu Baseline (Studie 301) bewertet (die Werte für die Auswaschphase ergaben sich aus dem Mittelwert der SDQ-Einträge, die in den sieben Tagen unmittelbar nach dem Abend von Visite 5 gemacht wurden).

In Studie 301 waren die mittleren und medianen Beobachtungswerte für WASO und LPS bei Visite 9 (der ersten Nacht Auswaschphase) in beiden Studienarmen (Daridorexant 50 mg und Best-Supportive-Care) niedriger als zu Beginn der Behandlung (d. h. verbessert). Die mittleren und medianen Beobachtungswerte für die sTST während der Auswaschphase (Mittelwert nach

Visite 9) waren in beiden Studienarmen höher als der Ausgangswert (d. h. verbessert). Insgesamt gab es auf der Grundlage der Veränderung von WASO, LPS und sTST von Baseline bis zu Auswaschphase keine Anzeichen für eine Rebound-Insomnie nach Absetzen der Behandlung. Auch in Studie 303 waren die mittleren und medianen Beobachtungswerte für die sTST in der Auswaschphase (Mittelwerte über die Zeit der Auswaschphase) in beiden Studienarmen höher als der Ausgangswert zu Baseline (d. h. verbessert). Die mittleren und medianen Werte für sTST während der Auswaschphase sowie die Änderungen im Vergleich zu Baseline waren vergleichbar zwischen den Studienarmen.

Ergebnisse für den Endpunkt Rebound-Insomnie aus den Studien 301 und 303: Beobachteter Wert und Veränderung von Baseline zur Auswaschphase für WASO, LPS (Studie 301) und sTST (Studien 301 und 303), Treatment-Withdrawal-Set

Rebound-Insomnie Studie ^a	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care ^b
Studie 301	N = 286 ^c	N = 280 ^c
WASO (min)		
Baseline		
n	286	279
Mittelwert (SD)	94,829 (37,682)	103,478 (40,708)
Median (Min; Max)	89,50 (30,50; 255,00)	97,50 (32,75; 292,50)
Auswaschphase – Visite 9^d		
n	283	279
Mittelwert (SD)	92,226 (57,394)	83,086 (45,369)
Median (Min; Max)	83,50 (7,50; 304,00)	78,00 (7,00; 234,50)
Veränderung von Baseline zu Auswaschphase – Visite 9		
n	283	279
Mittelwert (SD)	-2,517 (52,355)	-20,392 (45,776)
Median (Min; Max)	-3,75 (-169,50; 218,75)	-22,50 (-146,00; 125,75)
LPS (min)		
Baseline		
n	286	279
Mittelwert (SD)	63,069 (35,105)	67,829 (40,845)
Median (Min; Max)	54,00 (20,25; 217,50)	59,25 (20,00; 241,50)
Auswaschphase – Visite 9^d		
n	284	279
Mittelwert (SD)	48,190 (49,571)	40,009 (38,390)
Median (Min; Max)	36,25 (0,00; 480,00)	28,50 (0,00; 329,00)
Veränderung von Baseline zu Auswaschphase – Visite 9		
n	284	279
Mittelwert (SD)	-15,035 (55,812)	-27,820 (47,199)
Median (Min; Max)	-18,38 (-178,00; 445,50)	-27,25 (-223,75; 278,50)

Rebound-Insomnie Studie^a	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care^b
sTST (min)		
Baseline		
n	286	279
Mittelwert (SD)	313,186 (58,014)	317,072 (51,997)
Median (Min; Max)	322,15 (77,14; 424,29)	325,71 (145,71; 406,67)
Auswaschphase^d		
n	281	274
Mittelwert (SD)	356,893 (73,461)	359,379 (68,624)
Median (Min; Max)	366,43 (37,50; 560,00)	360,00 (132,50; 562,50)
Veränderung von Baseline zu Auswaschphase		
n	281	274
Mittelwert (SD)	42,943 (59,595)	42,316 (52,705)
Median (Min; Max)	37,86 (-94,29; 249,46)	36,43 (-120,00; 194,76)
Studie 303	N = 93^c	N = 78^c
sTST (min)		
Baseline		
n	93	78
Mittelwert (SD)	309,152 (58,266)	306,443 (50,039)
Median (Min; Max)	320,71 (132,86; 424,29)	307,50 (195,00; 402,14)
Auswaschphase		
n	85	62
Mittelwert (SD)	369,865 (98,679)	368,958 (77,372)
Median (Min; Max)	370,00 (131,43; 617,50)	376,07 (135,00; 497,14)
Veränderung von Baseline zu Auswaschphase		
n	85	62
Mittelwert (SD)	59,328 (76,014)	55,659 (69,920)
Median (Min; Max)	51,43 (-99,28; 253,21)	60,79 (-145,00; 290,25)
<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). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care 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.</p> <p>b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)</p> <p>c: Treatment-Withdrawal-Set: Alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Placebo als Auswaschbehandlung erhielten.</p> <p>d: Werte für die Auswaschphase wurde nur für Studienteilnehmende berechnet, die einen Baseline-Wert hatten.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; LPS: Einschlaf latenz; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl Studienteilnehmende mit nicht fehlendem Wert; SD: Standardabweichung; sTST: Empfundene Gesamtschlafdauer; WASO: Gesamtdauer der Wachphasen nach Schlafbeginn</p>		