

**Anhang 4-G**  
**Ergänzende Unterlagen**

*Daridorexant (QUVIVIQ®)*

Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH

*Chronische Insomnie (Gesamtes Anwendungsgebiet)*

Stand: 28.02.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Morbidität – Klinische Endpunkte</b> .....	<b>7</b>
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
<b>Morbidität – Ergänzende klinische Endpunkte</b> .....	<b>14</b>
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
<b>Morbidität – Patientenberichtete Endpunkte</b> .....	<b>26</b>
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
<b>Morbidität – Ergänzende patientenberichtete Endpunkte .....</b>	<b>101</b>
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
<b>Nebenwirkungen</b> .....	<b>119</b>
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
<b>Nebenwirkungen - Ergänzende Endpunkte.....</b>	<b>183</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>



WASO (Minuten)	Daridorexant 50 mg				Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>
<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 + 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>											

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

WASOH (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0023</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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 + 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>											

## Einschlaflatenz (Latency to Persistent Sleep, LPS)

### Subgruppen Einschlafeffizienz

PSLAT (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0002</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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: 0,7783											
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] <b>0,0002</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0153</b>
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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>
<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 + 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>											

## Morbidität – Ergänzende klinische Endpunkte

### Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

### Ergebnisse Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

TST (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Studie 301</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
Latenz von Schlafbeginn <sup>d</sup> 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] <b>&lt;0,0001</b>
Latenz von Einschlafen <sup>e</sup> 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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0432</b>
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] <b>0,0002</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Studie <sup>a</sup>											LSMWD [95 % KI] p-Wert

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	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] <b>0,0035</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0005</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0448</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0025</b>

REMDURQ (Minuten)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0414</b>
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] <b>0,0008</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0203</b>
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] <b>0,0007</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0082</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0014</b>
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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0008</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0008</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0059</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0366</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0009</b>

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 <sup>a</sup> Zeitpunkt	Daridorexant 50 mg N n (%)	Best-Supportive-Care <sup>b</sup> N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>

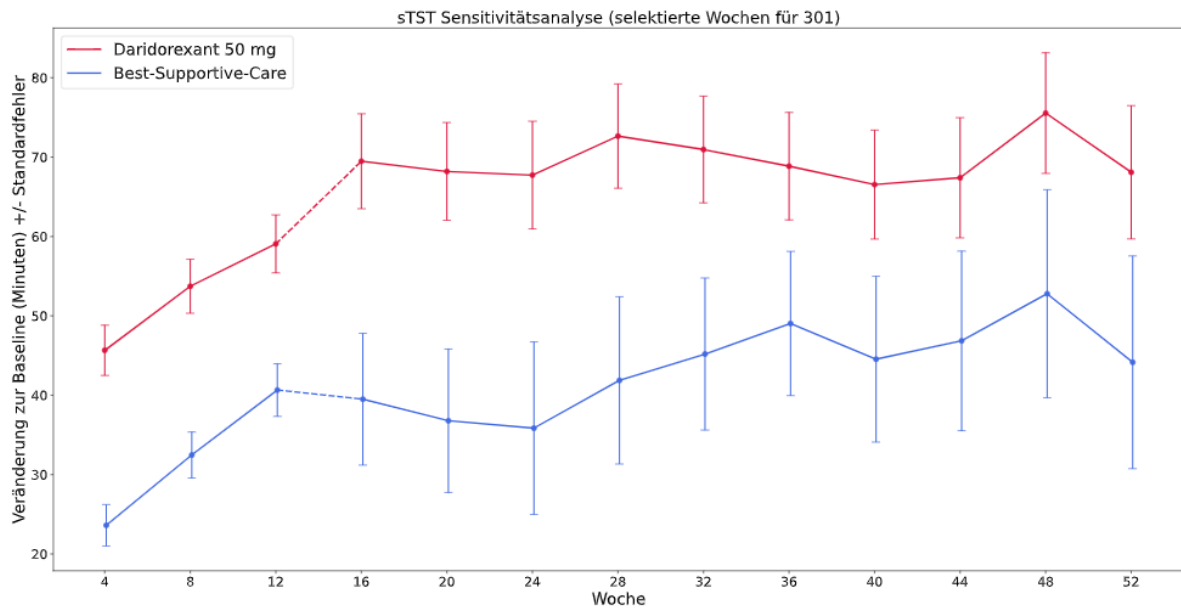
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen. 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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>

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)

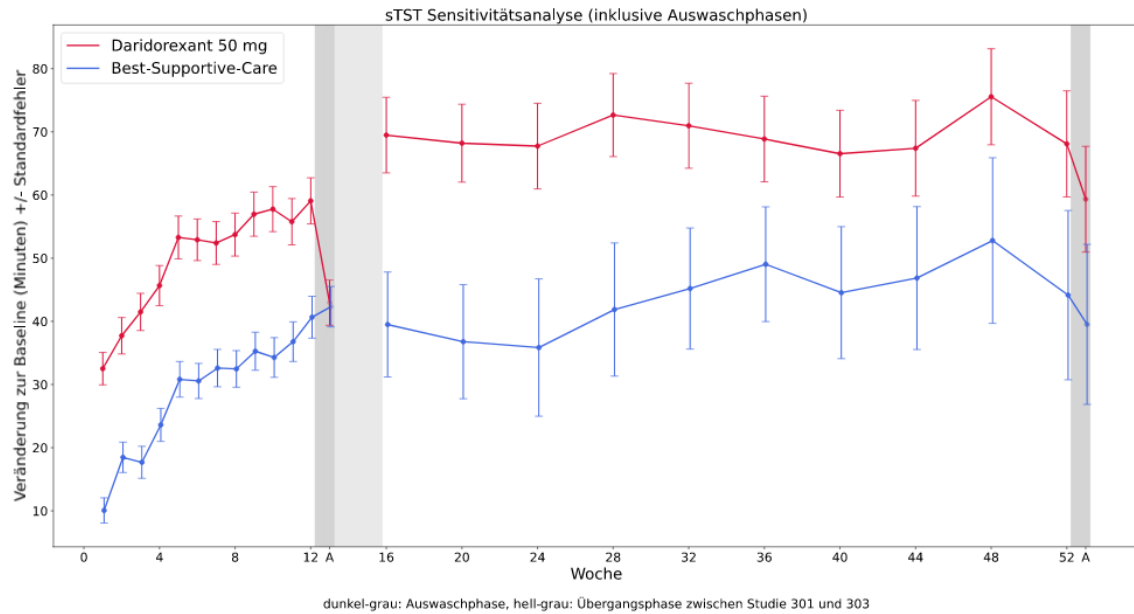
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe \* Zeitpunkt + Baseline \* Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0002</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0019</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0009</b>

IDQTOT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0005</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0064</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0076</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0012</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0059</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0017</b>
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] <b>0,0001</b>

IDQALERT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0005</b>
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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0011</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0047</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0189</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0032</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0027</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0002</b>

IDQMOOD (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0014</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0252</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0022</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0002</b>
< 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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0009</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0003</b>
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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0001</b>

IDQSLEEP (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0004</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0052</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0201</b>
<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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup>	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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).

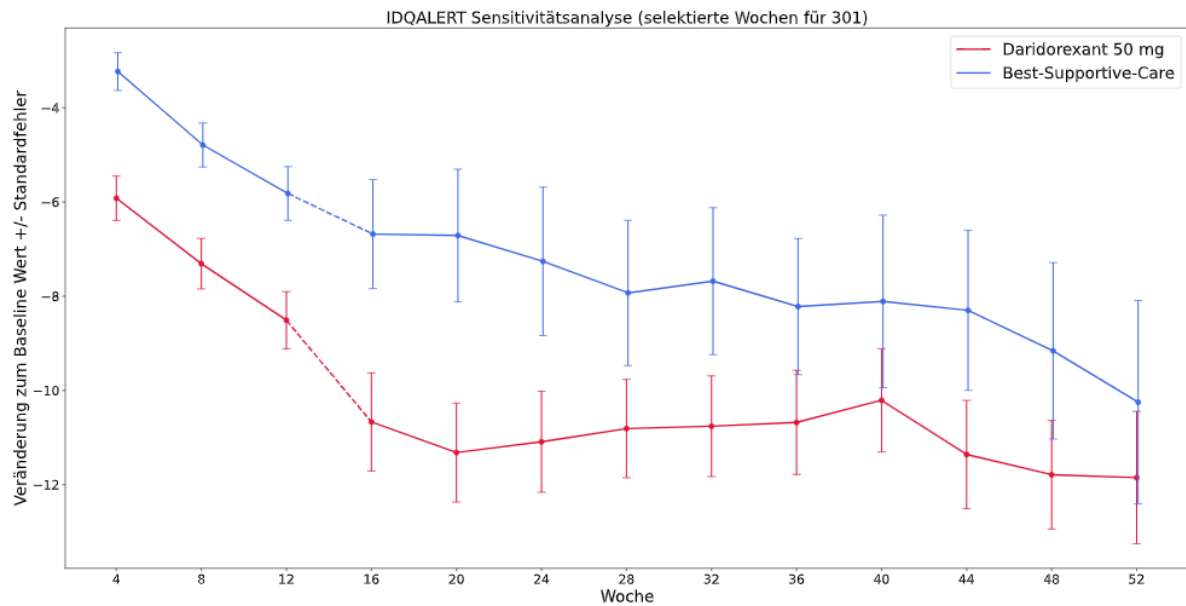
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

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**

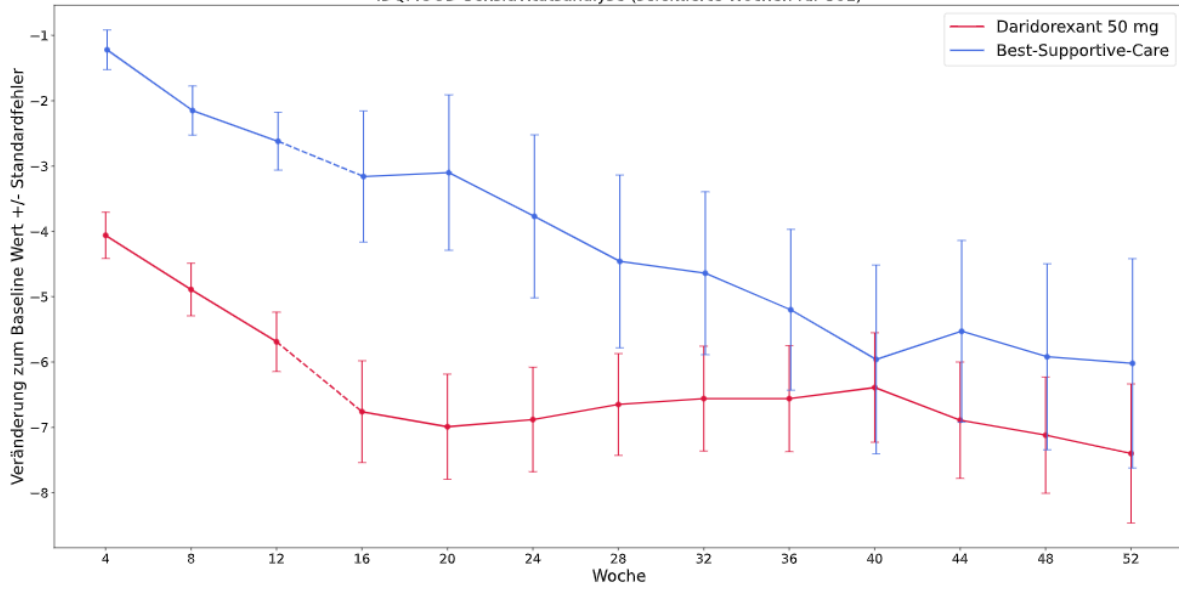


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



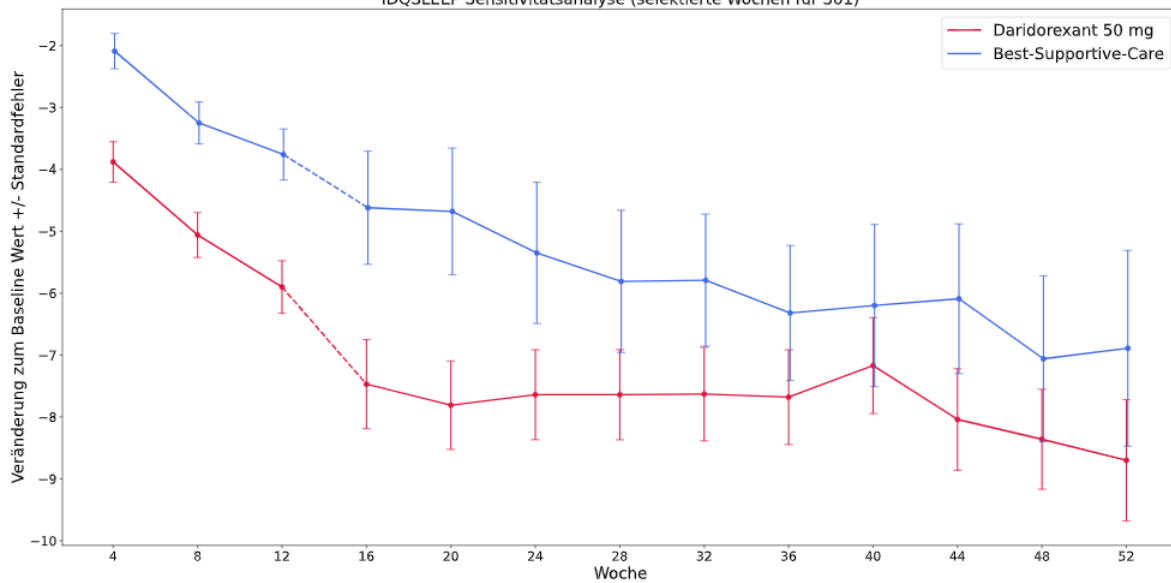
N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

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)



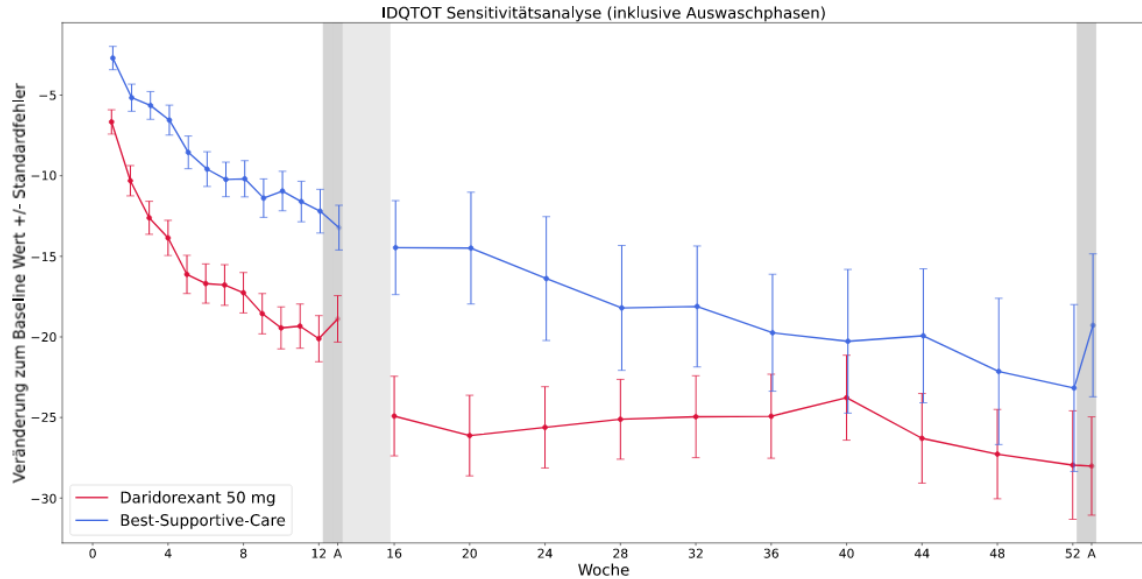
N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

**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**

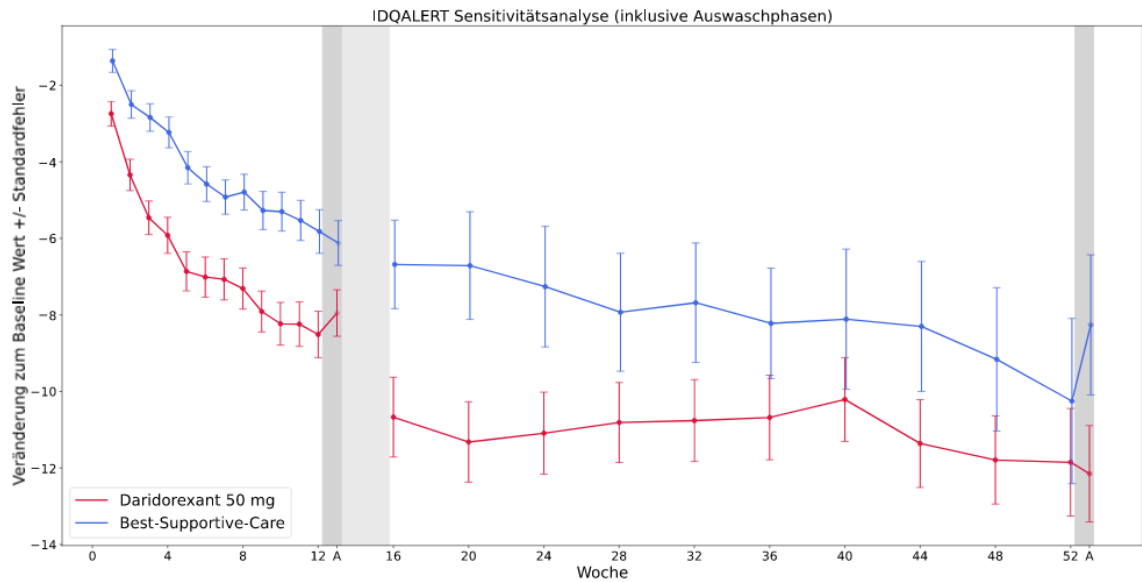
IDSIQ (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Studie 301 =&gt; 303</b>											
IDQTOT	309	74,52 (25,16)	73	49,72 (28,98)	-19,00 (16,96)	308	73,55 (24,64)	26	53,29 (30,64)	-11,60 (17,37)	-7,4 [-10,08; -4,72] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
<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>											



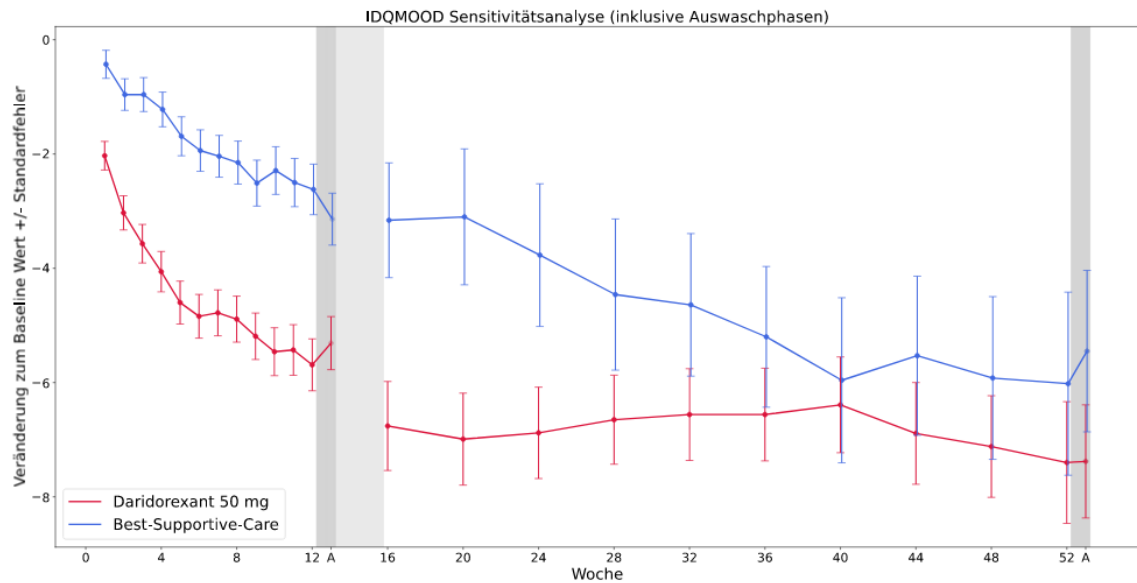
## Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)-Gesamtwerts, den Symptomskalen zu Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung und Tagesschläfrigkeit unter Einschluss der Auswaschphase



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

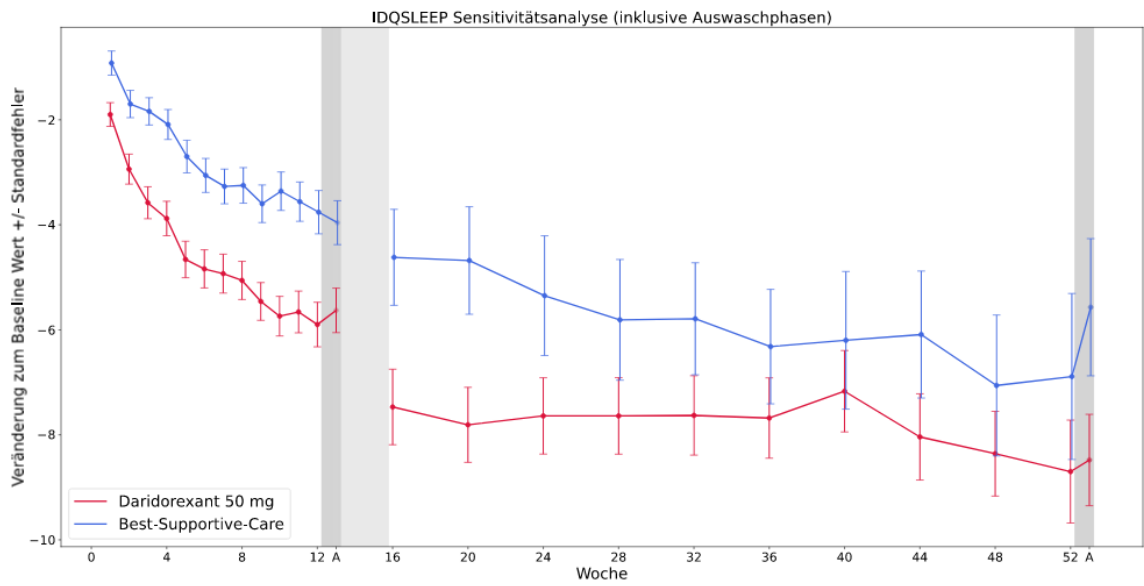


N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	A	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	A
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	278	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73	84
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	275	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26	32



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

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

IDSIQ Einzelfragen (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

IDSIQ Einzelfragen (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0001</b>

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)

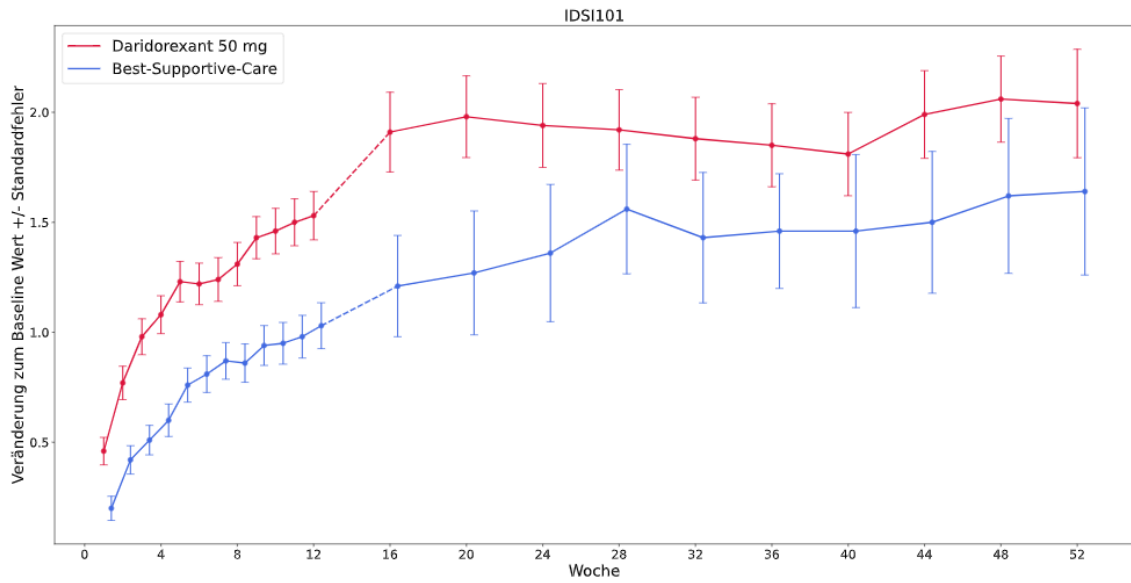
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe \* Zeitpunkt + Baseline \* Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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

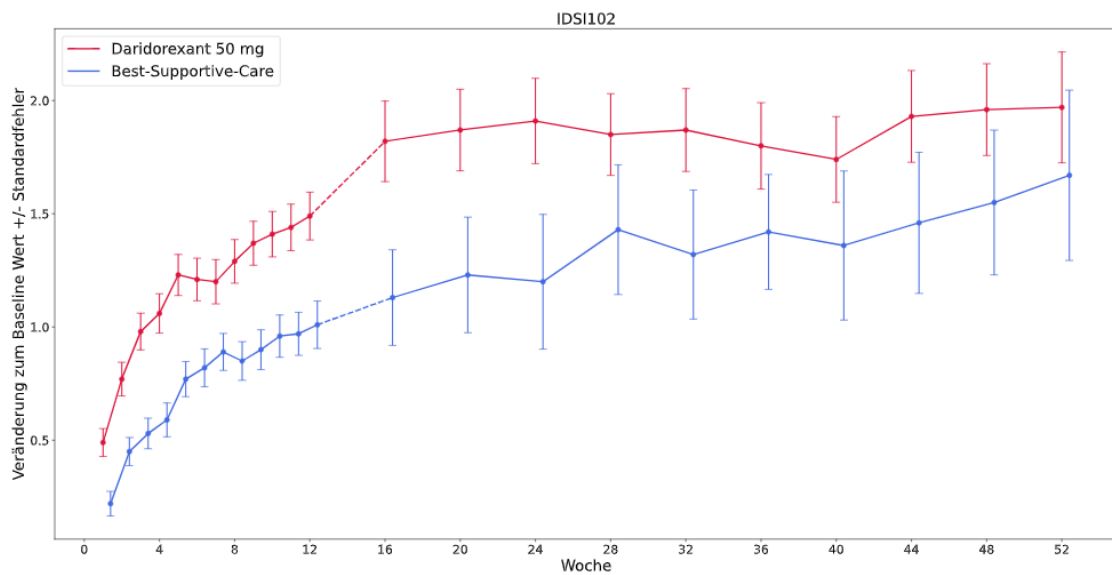
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); k.A.: Keine Angabe (für diese Werte konvergiert das zugrunde liegende Modell nicht.); KI: Konfidenzintervall;

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

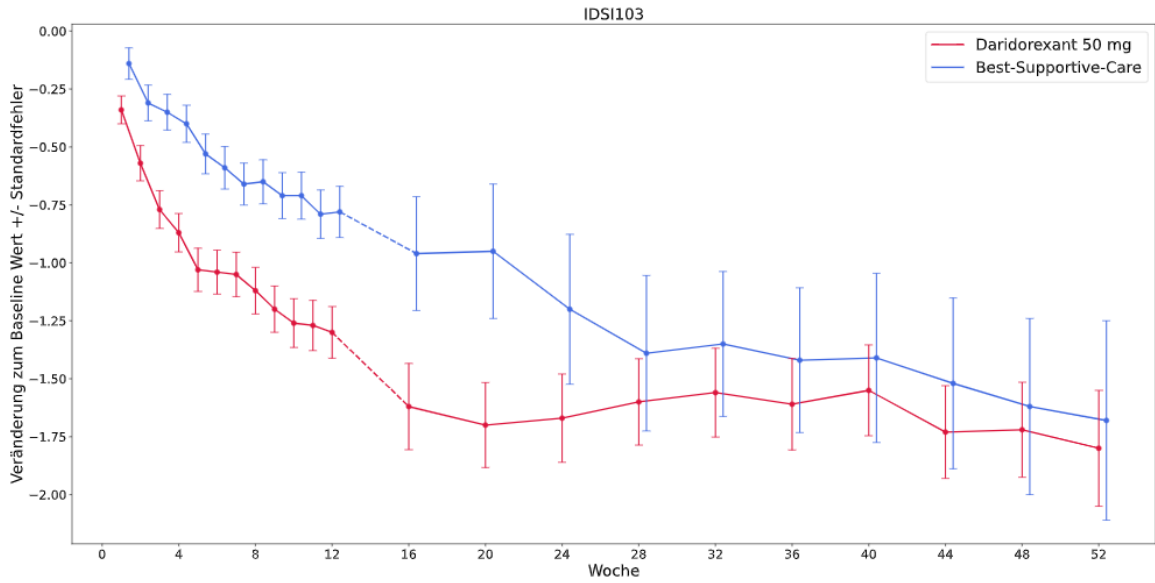
## Abbildungen Einzelfragen zum Endpunkt Tagesaktivität, selbstbewertet anhand des Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)



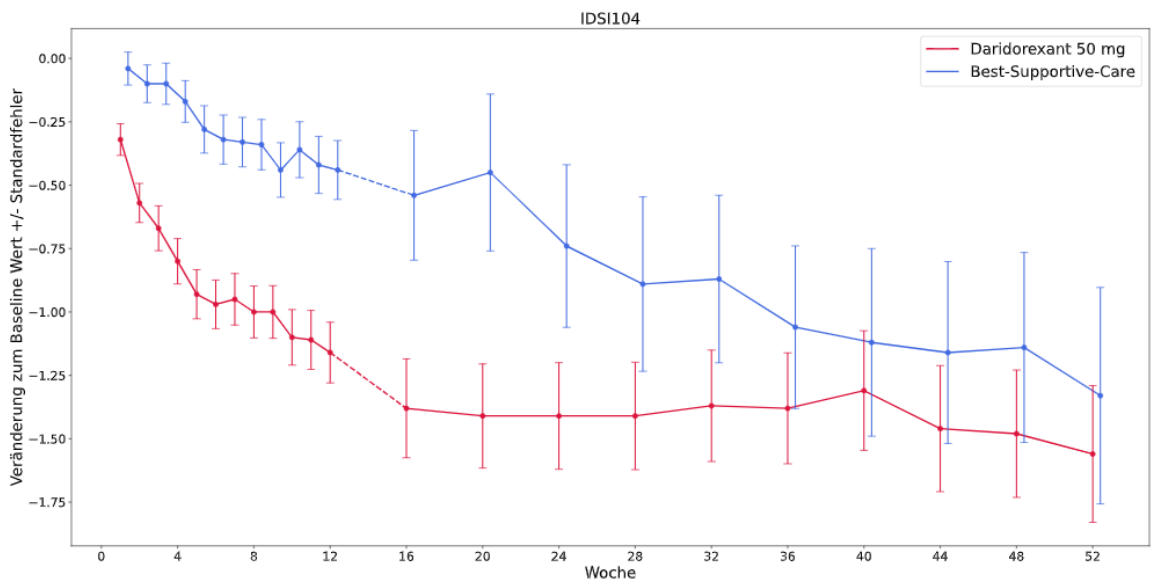
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



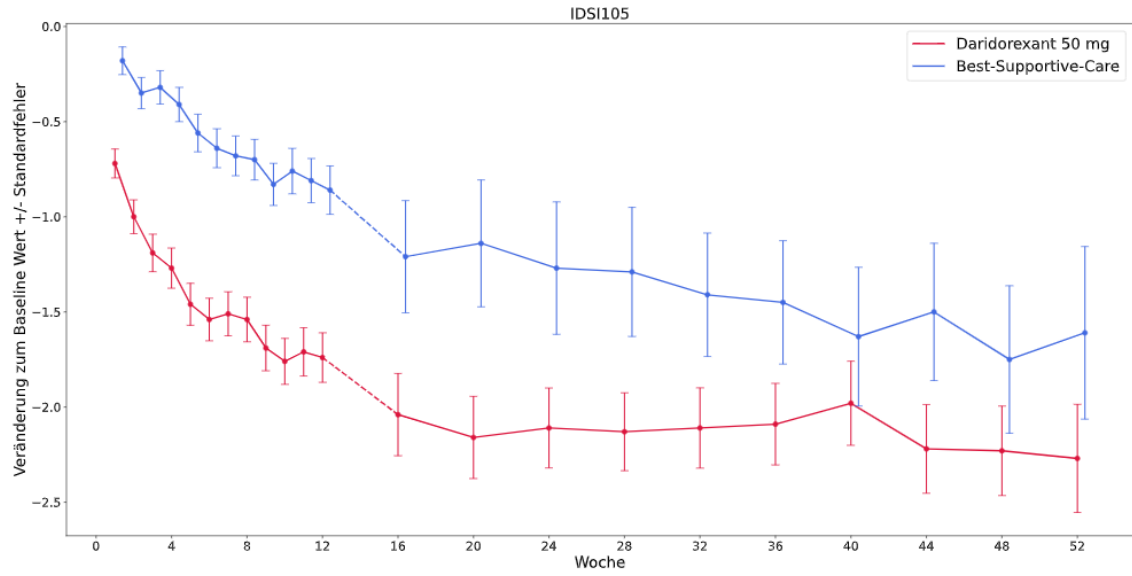
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



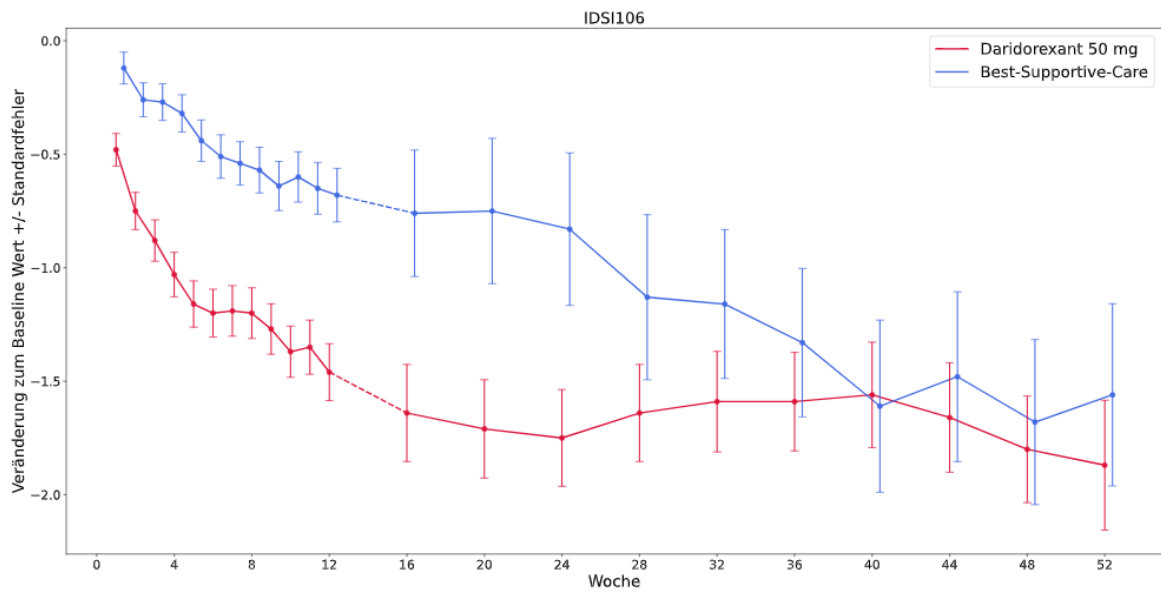
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



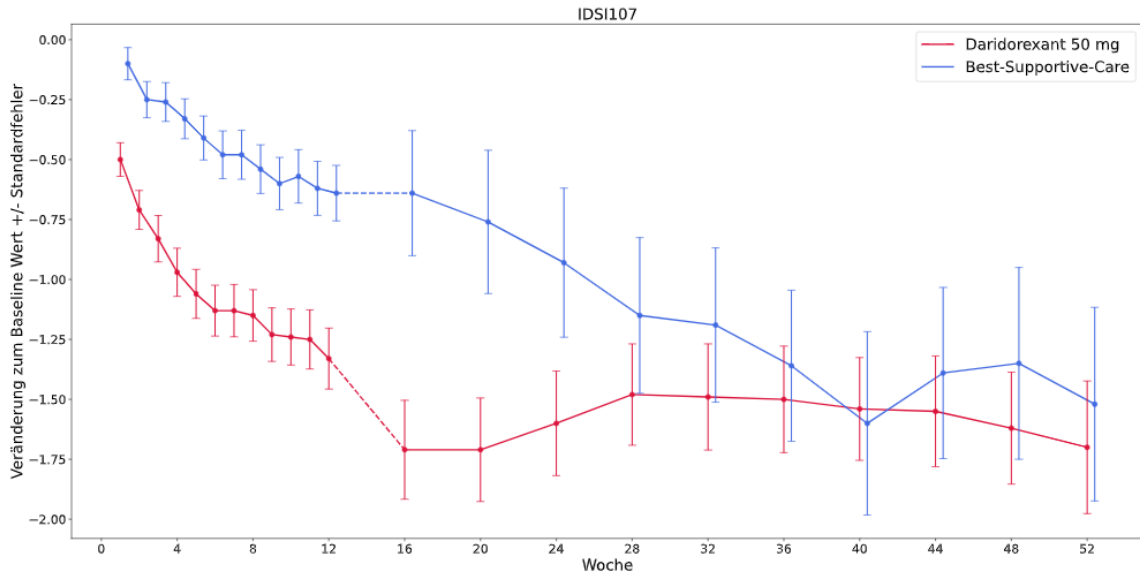
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



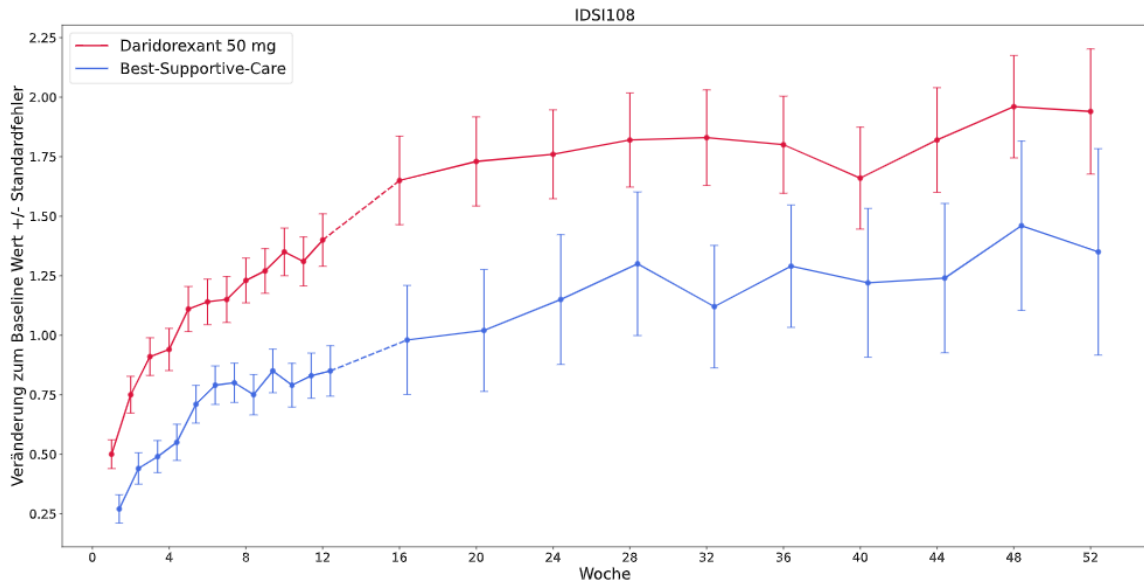
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



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

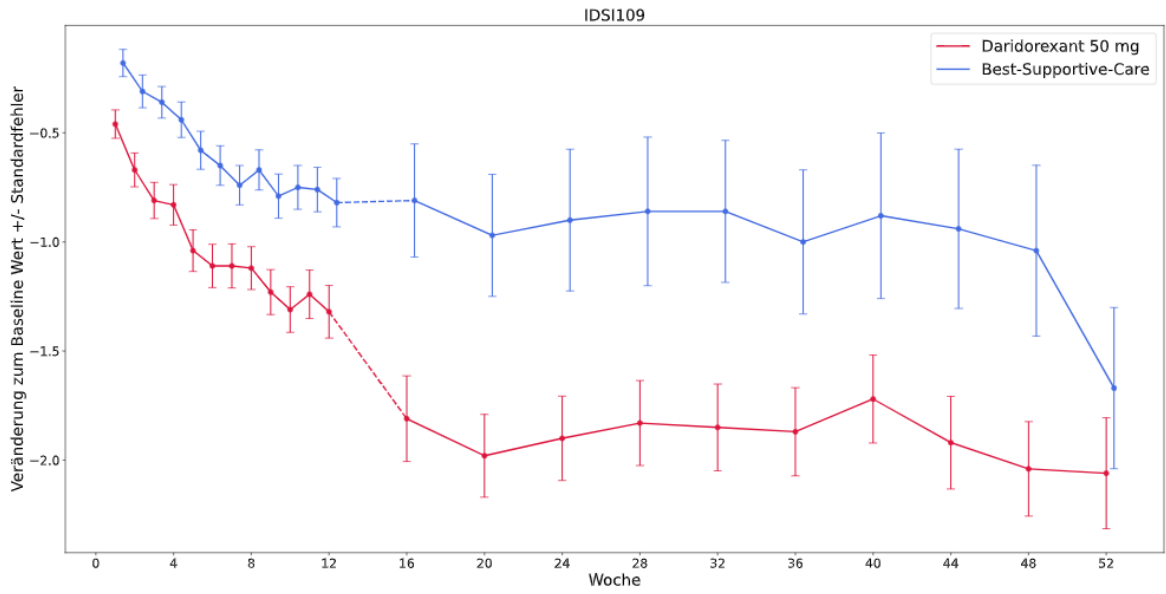


N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

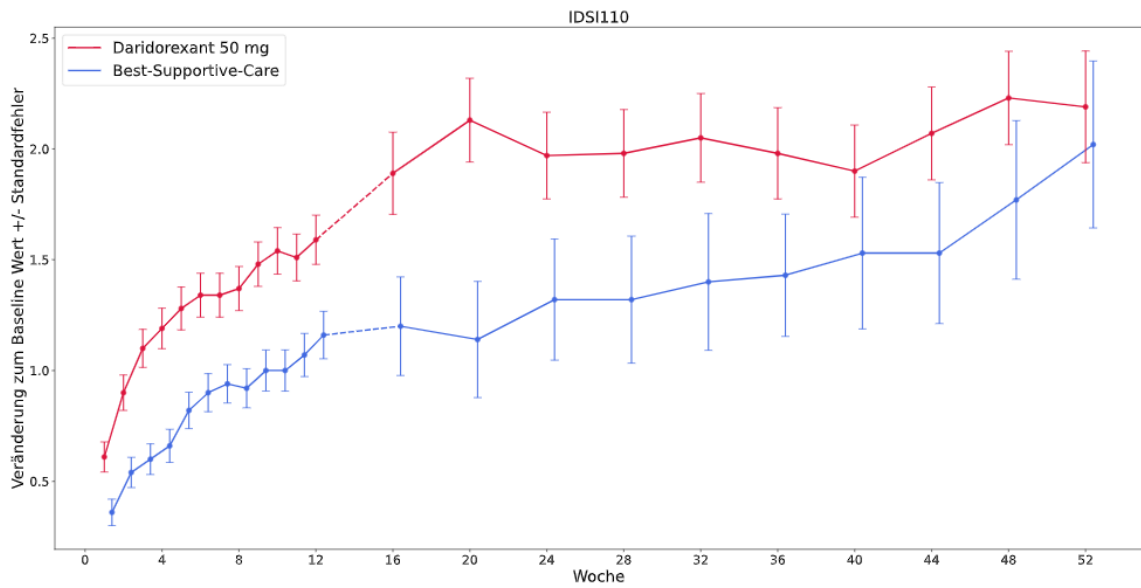


N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

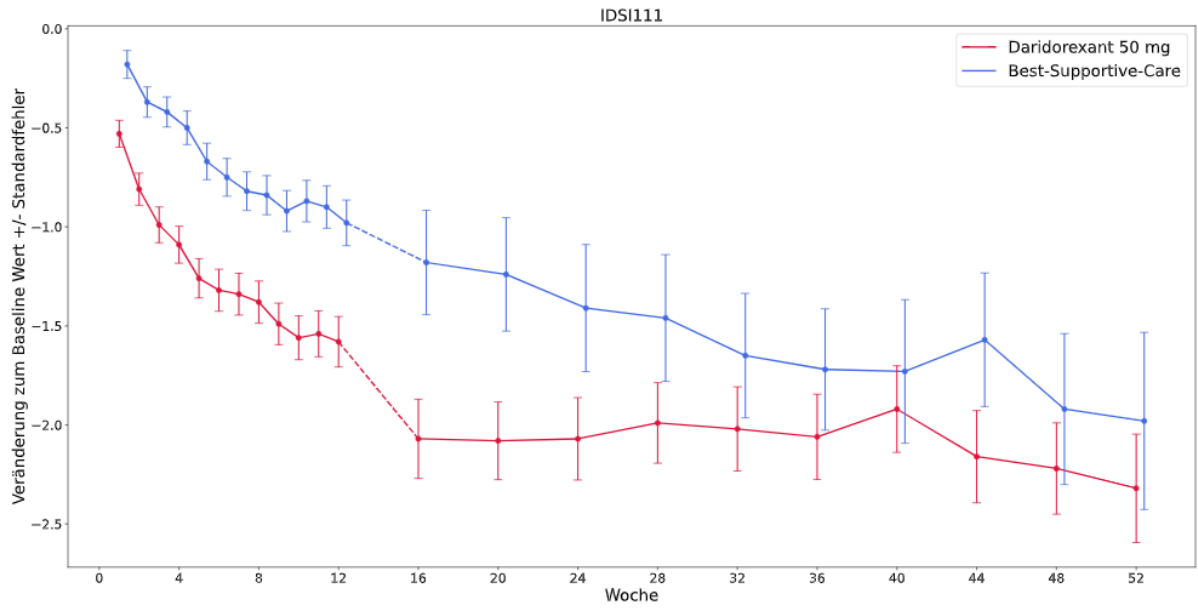




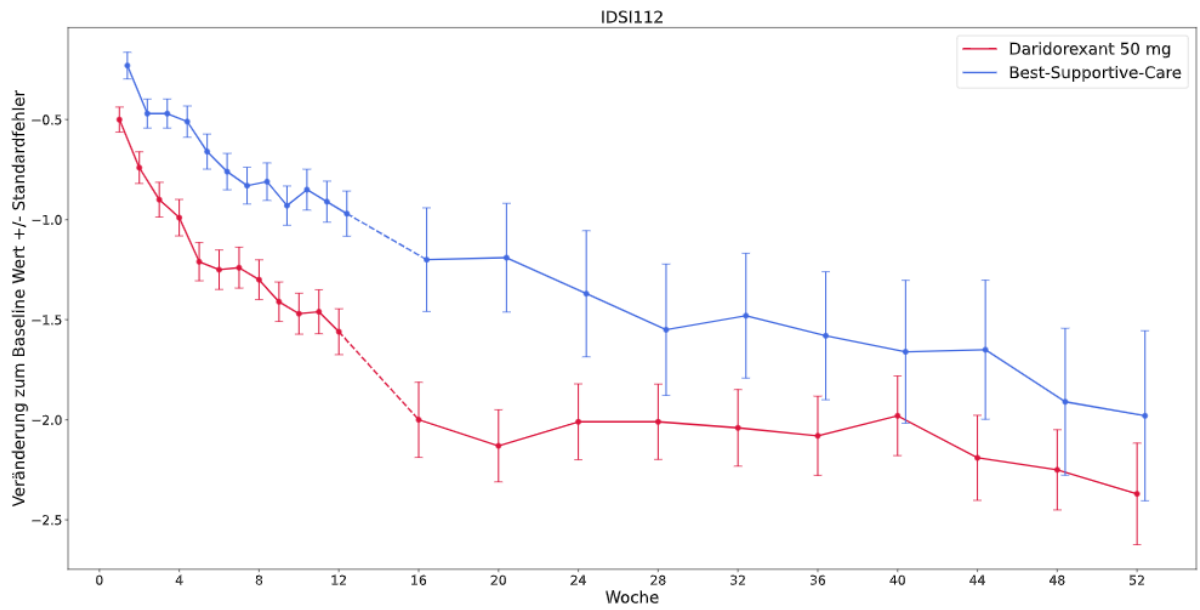
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



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

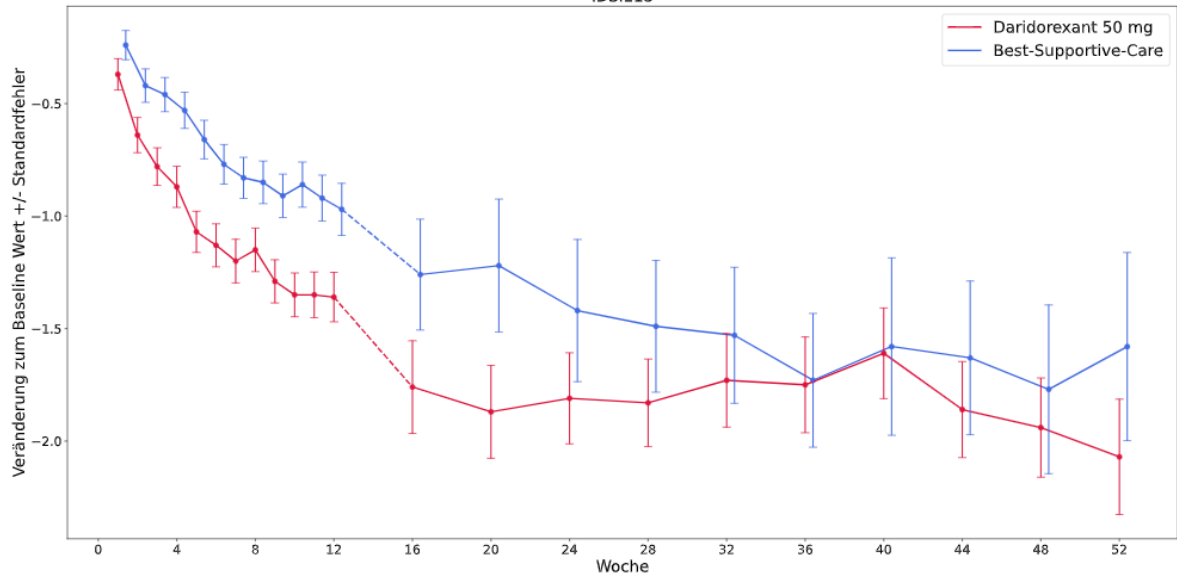


N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



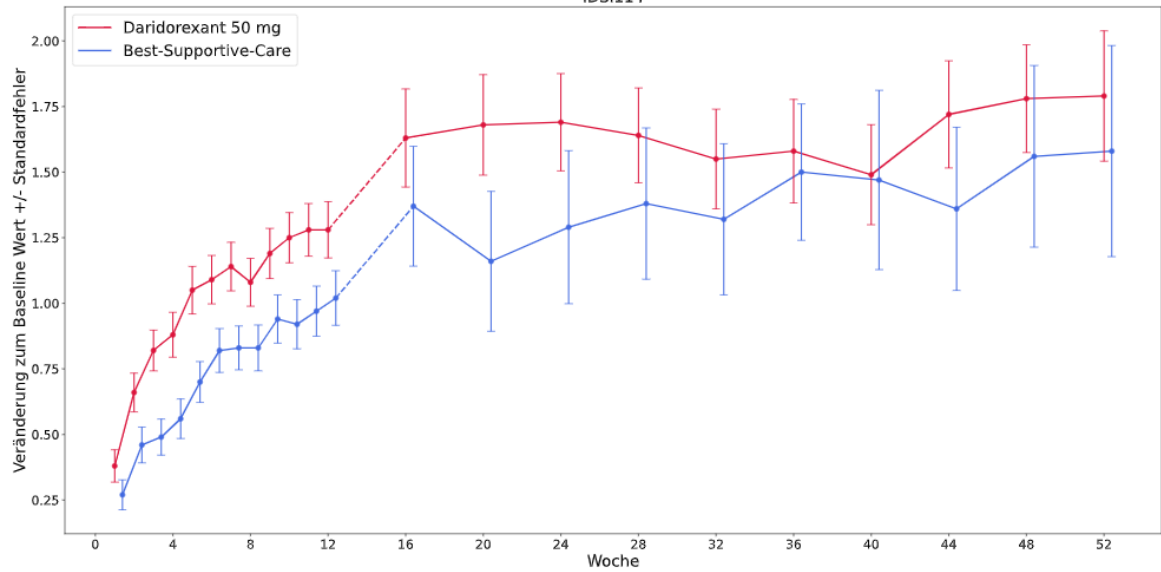
N/Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	309	309	304	303	303	300	299	299	293	292	290	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	306	303	301	301	300	297	297	297	291	291	291	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0002</b>
< 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] <b>0,0005</b>
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] <b>0,0154</b>

ISITOT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0064</b>
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] <b>0,0024</b>
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] <b>0,0008</b>
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] <b>0,0136</b>
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] <b>0,0202</b>
< 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] <b>0,0022</b>

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)**

<b>ISITOT</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
Woche 4	299 (96.5)	297 (95.8)
Woche 12	283 (91.3)	281 (90.6)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0291</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0093</b>
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] <b>0,0394</b>
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] <b>0,0001</b>

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.

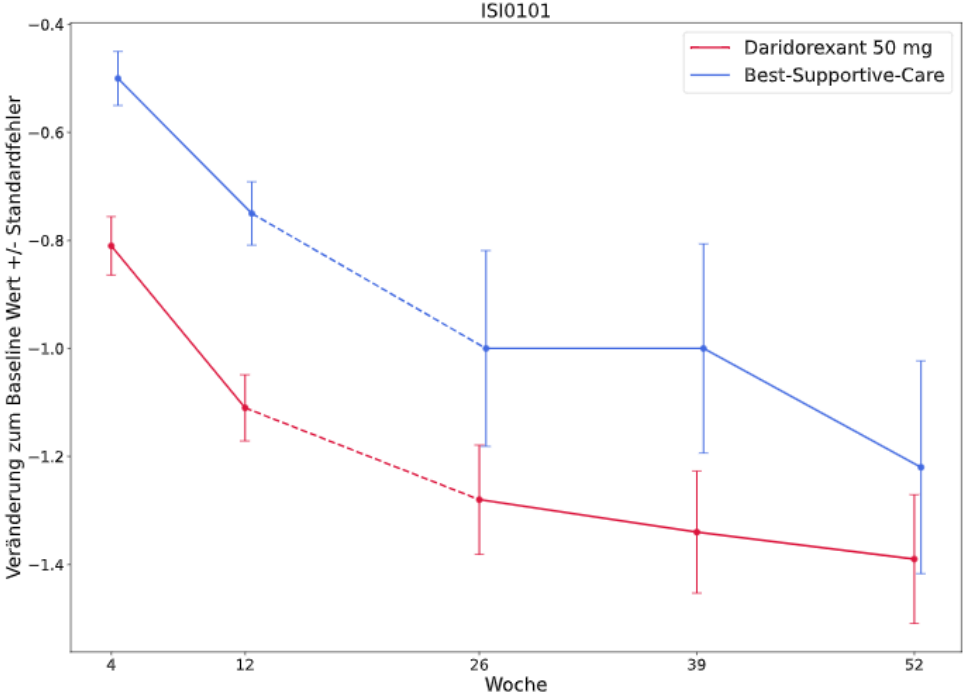
b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

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

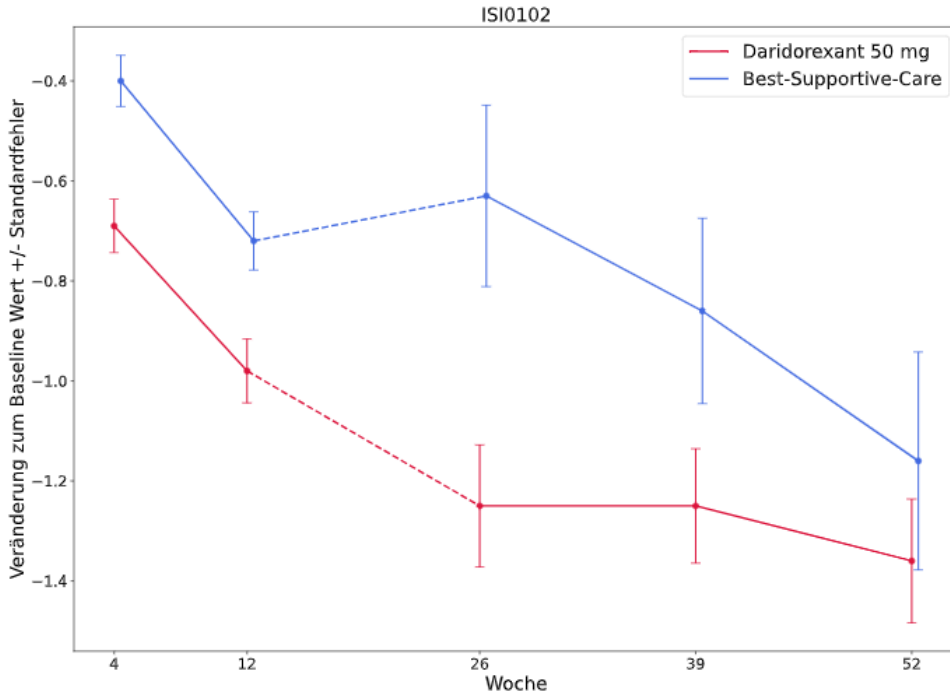
ISI (Wert)	Daridorexant 50 mg				Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 % KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<p>~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + 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;          LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung</p>											



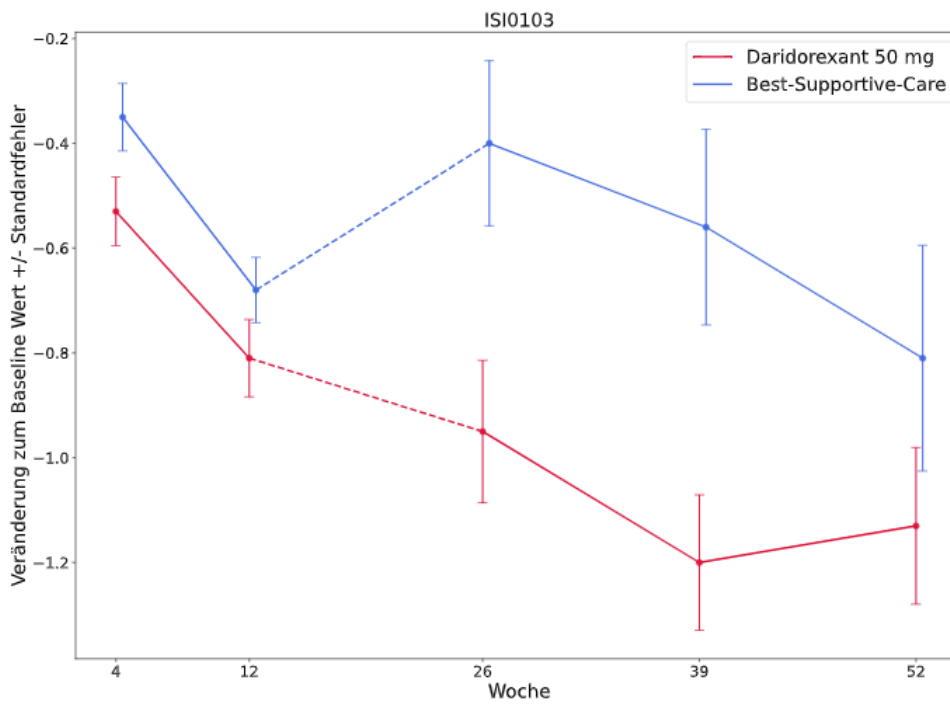
**Abbildungen Einzelfragen zum Endpunkt Schweregrad der Insomnie, bewertet anhand des psychometrischen Testverfahrens Insomnia Severity Index (ISI)**



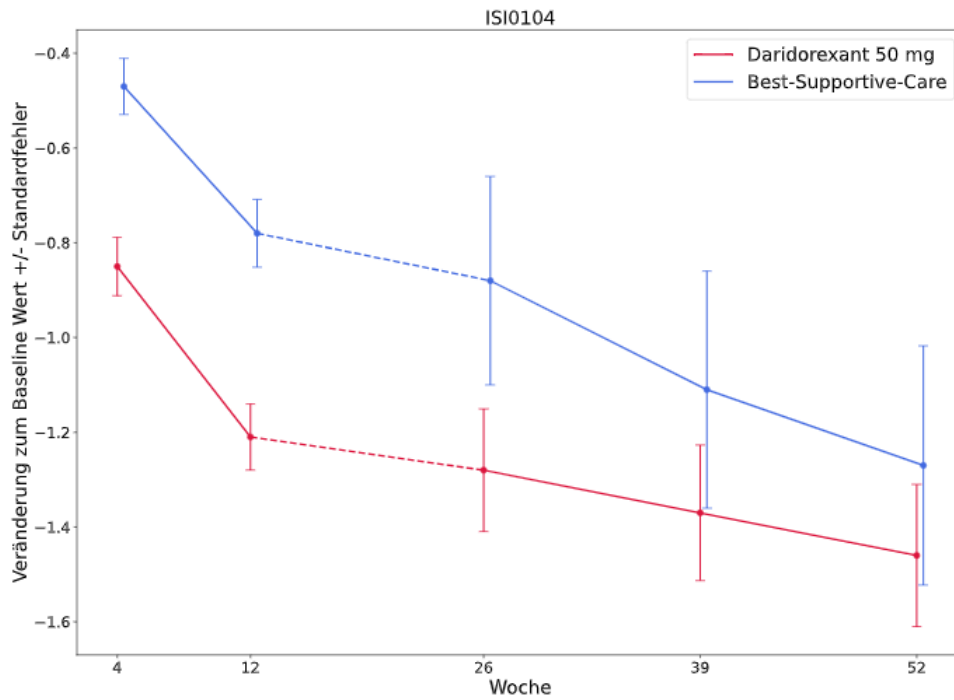
N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37



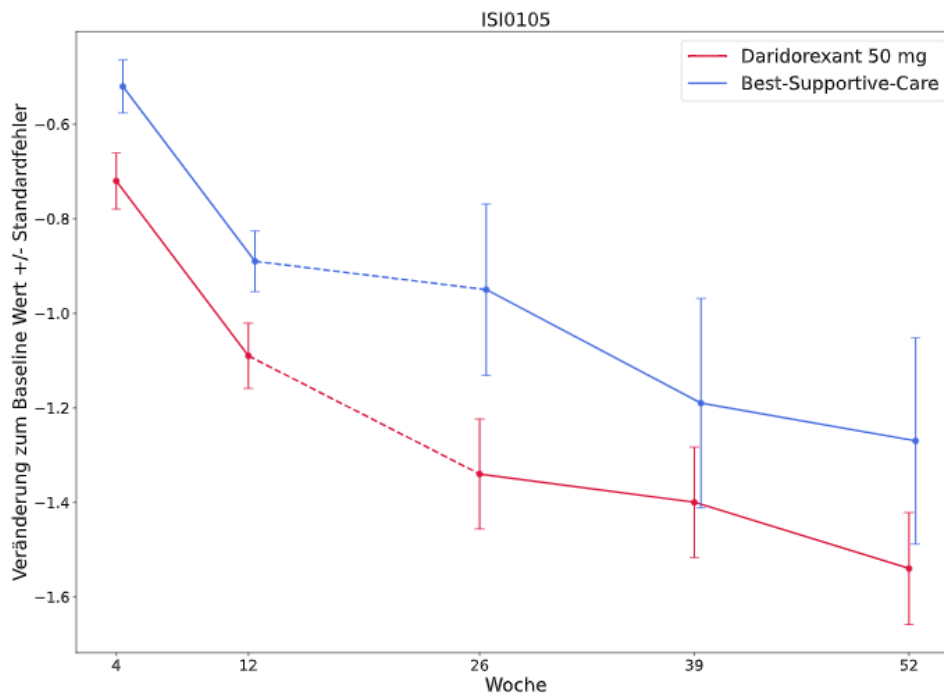
N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37



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

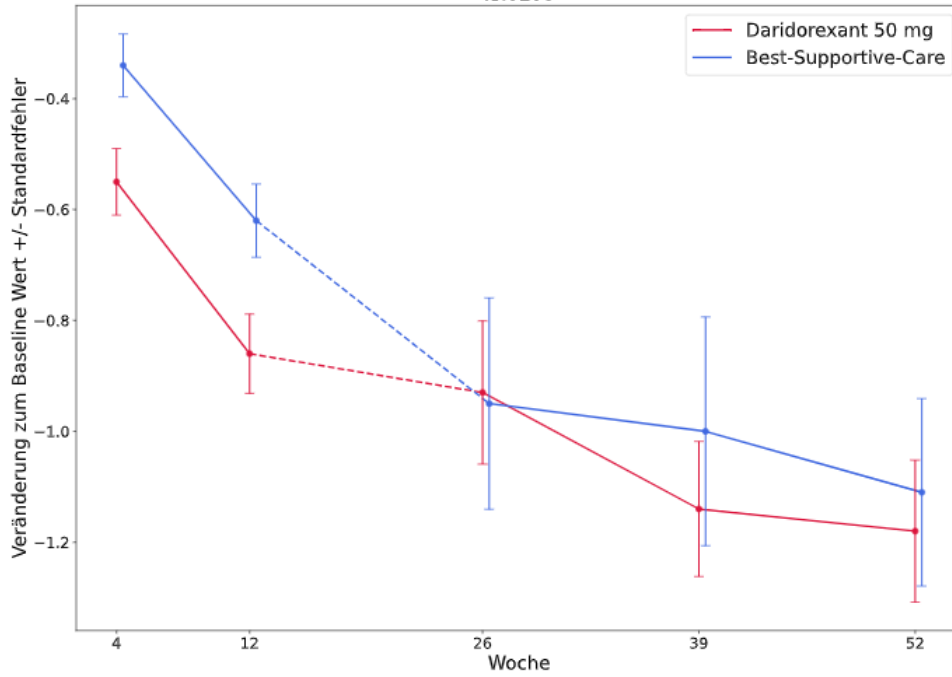


N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37



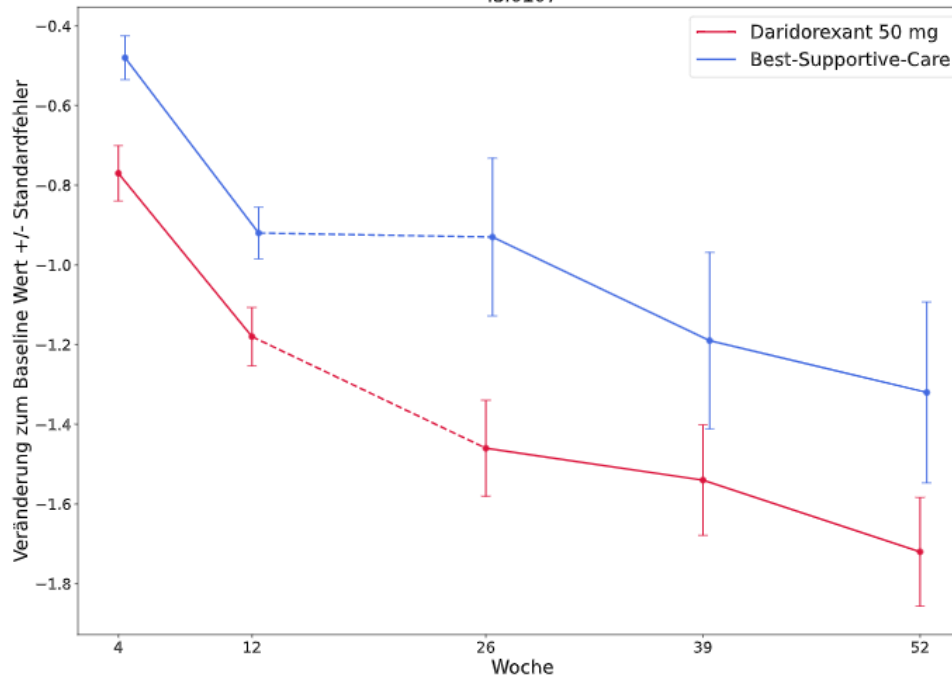
N/Woche	4	12	26	39	52
Daridorexant 50mg	299	283	104	95	83
Best-Supportive-Care	297	281	43	36	37

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0037</b>
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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0096</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0040</b>

VASDEPTH (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0004</b>
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] <b>0,0005</b>
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] <b>0,0007</b>
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] <b>0,0021</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0016</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0025</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0028</b>
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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0071</b>
Hautfarbe - p-Wert der Interaktion: <b>0,0494</b>											
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] <b>0,0002</b>
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] <b>0,0040</b>
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] <b>0,0001</b>

VASQUAL (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0013</b>
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] <b>0,0007</b>
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] <b>0,0039</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,0022</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0040</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0006</b>
< 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] <b>0,0199</b>
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] <b>0,0028</b>
< 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] <b>0,0114</b>
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] <b>0,0011</b>
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] <b>0,0020</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0125</b>

VASDAY (Wert)	Daridorexant 50 mg				Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0014</b>
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] <b>0,0241</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: < <b>0,0001</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0411</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0002</b>
< 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] <b>0,0007</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0052</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0023</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0007</b>

VASFUNC (Wert)	Daridorexant 50 mg				Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0005</b>
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] <b>0,0010</b>
ISI (Insomnia Severity Index) - p-Wert der Interaktion: <b>0,002</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0035</b>
<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)**

<b>VASDEPTH</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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)**

<b>VASQUAL</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup> Zeitpunkt</b>	<b>N n (%)</b>	<b>N n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup>	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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		

<b>VASDAY</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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)**

<b>VASFUNC</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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)



<b>VASFUNC</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>0,0002</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

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.

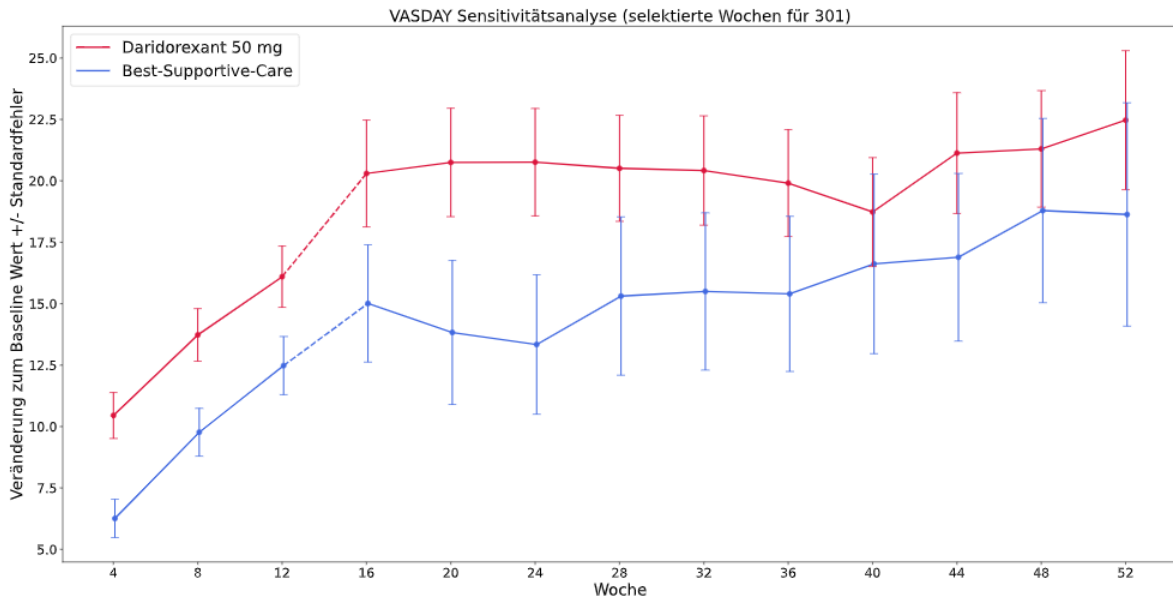
b: Best-Supportive-Care: Optimierte nicht-medikamentöse Versorgung nach Maßgabe der ärztlichen Fachperson und Verfügbarkeit (operationalisiert als Placebo)

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).

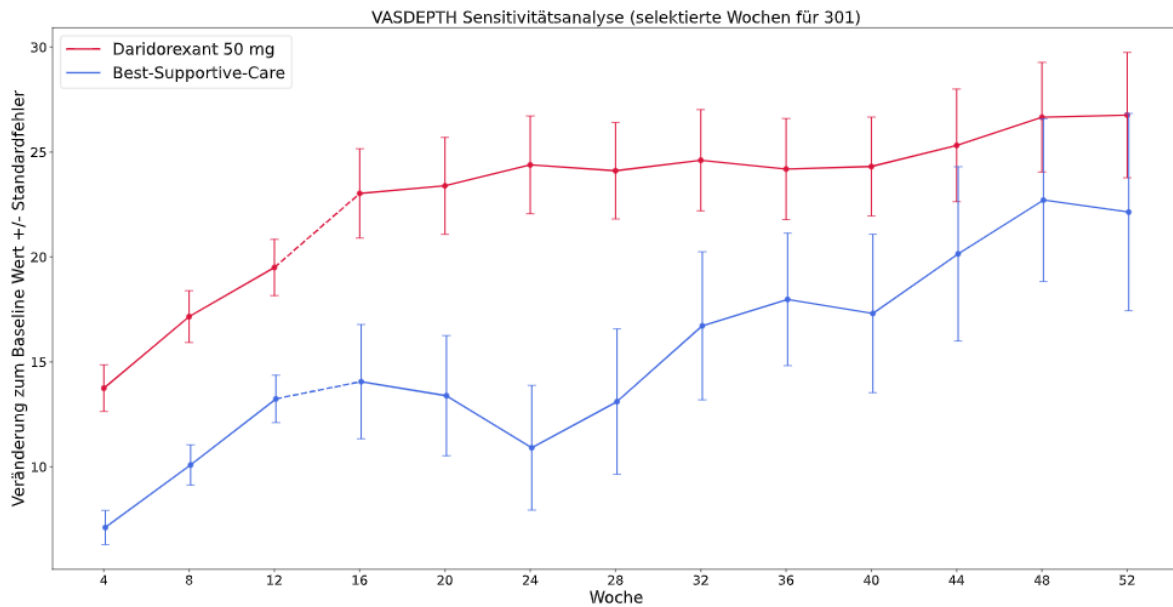
Werte für die einzelnen Zeitpunkte wurden nur für Studienteilnehmende berechnet, für die es einen Baseline-Wert gab.

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

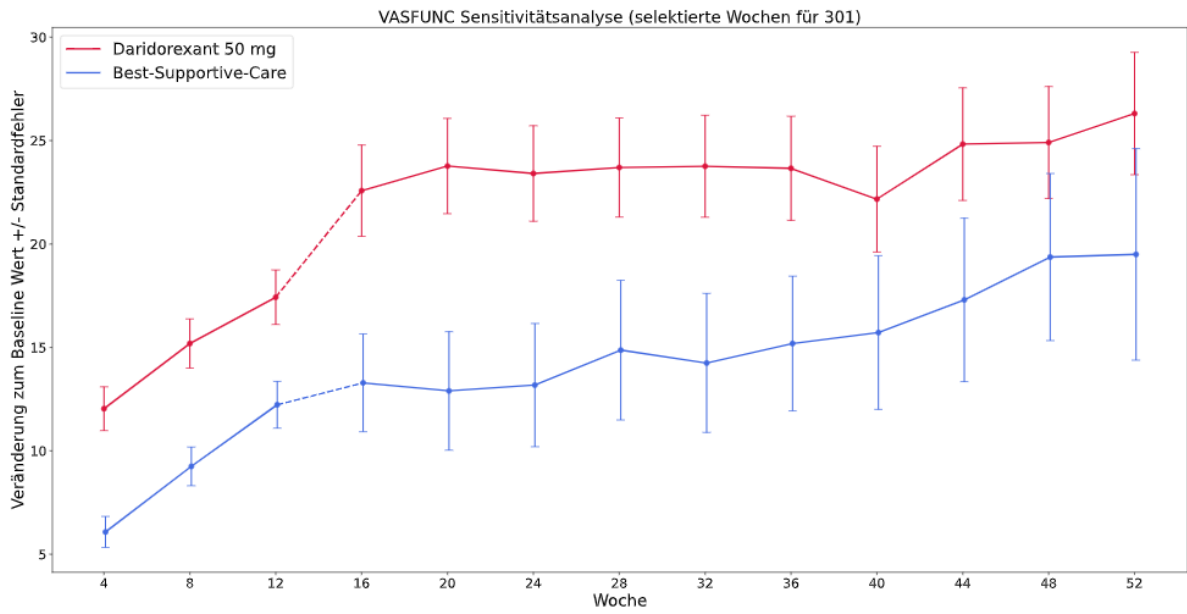
**Abbildungen Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, selbstbewertet anhand des Sleep Diary Questionnaire (SDQ) - Visuelle Analogskala (VAS) - Beschränkung der Daten der ersten 12 Wochen auf Woche 4, 8 und 12**



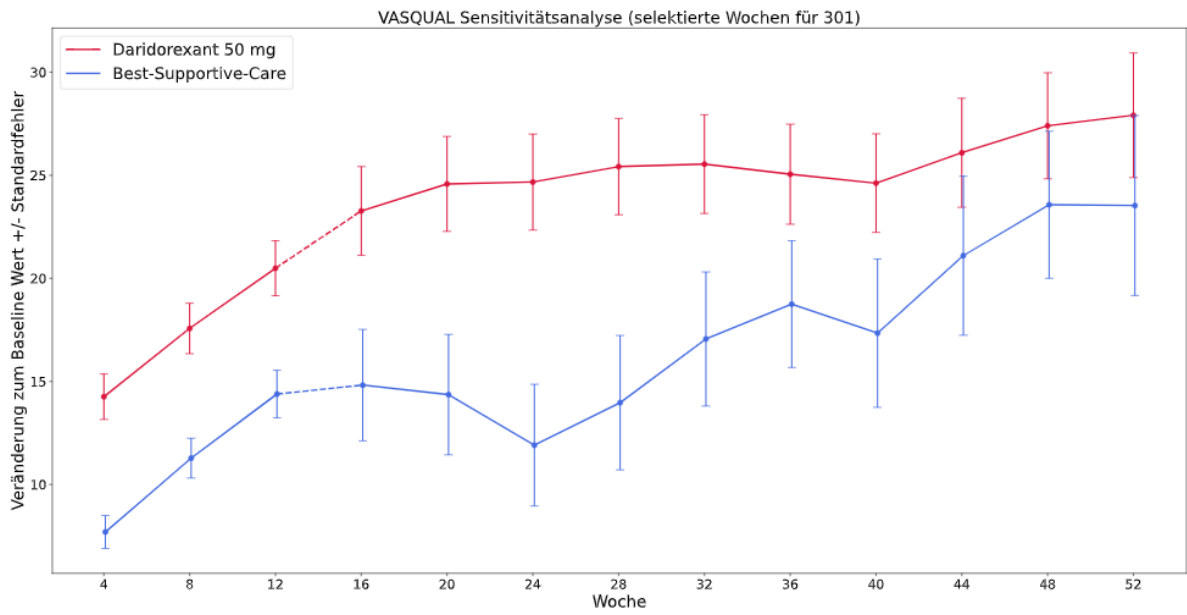
N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	299	282	115	113	107	101	97	97	93	89	87	73
Best-Supportive-Care	301	297	276	51	48	48	39	41	39	36	35	35	26



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

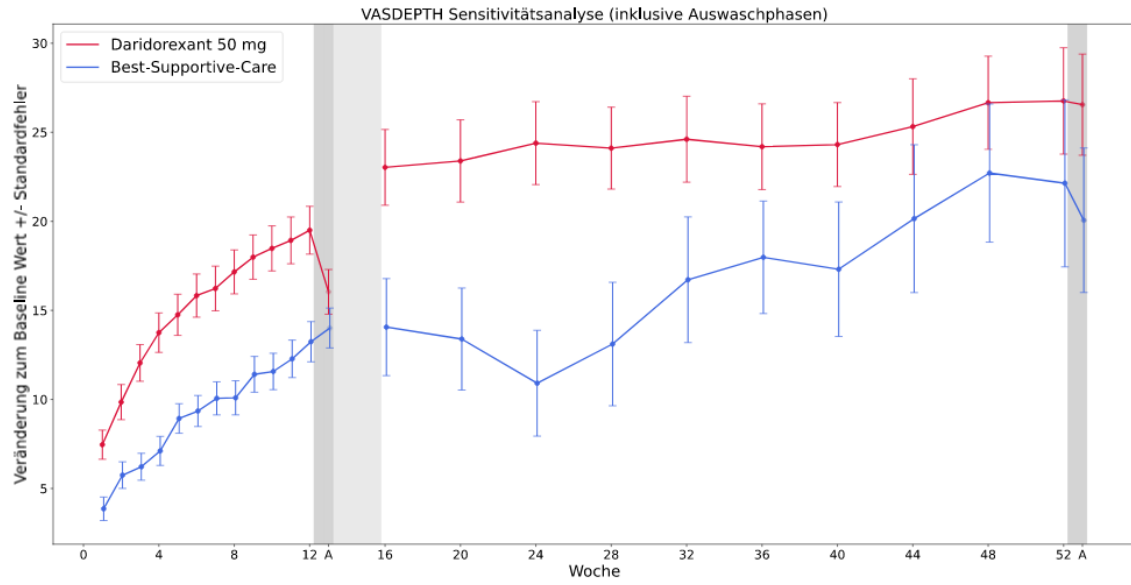


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	298	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	301	296	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

**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**

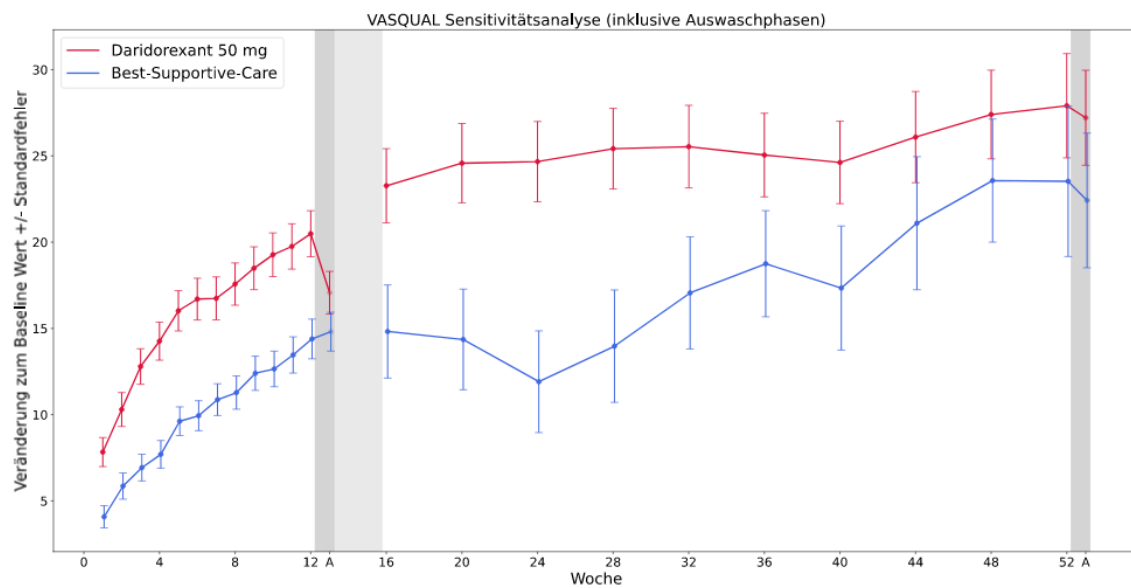
VAS (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	Baseline		EOT		Veränderung LSMW (SD)	LSMWD [95 % KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
<b>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
<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



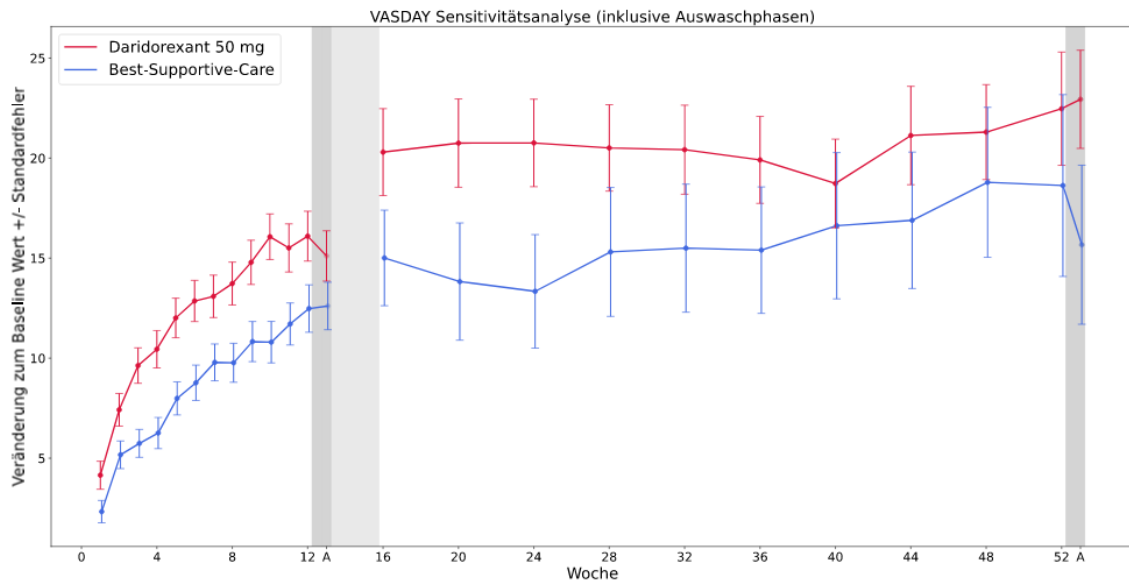
dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

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



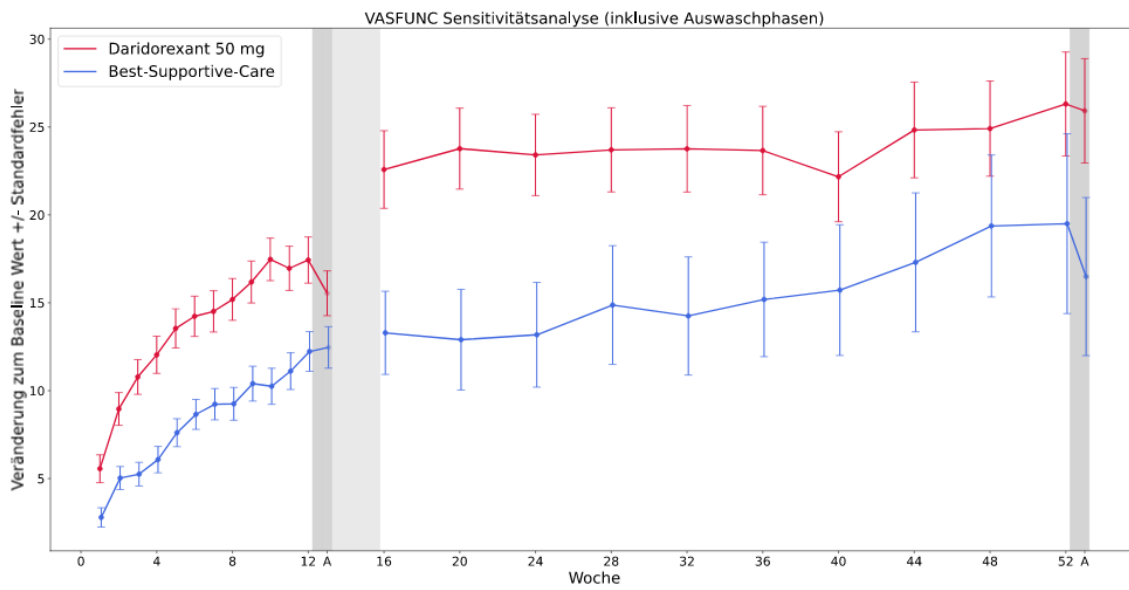
dunkel-grau: Auswaschphase, hell-grau: Übergangsphase zwischen Studie 301 und 303

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0149</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0254</b>



PGISNGHT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0391</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0003</b>
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] <b>0,0029</b>
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] <b>0,0070</b>
< 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] <b>0,0001</b>
<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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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: <b>0,001</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0010</b>
< 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] <b>0,0012</b>

PGICNGHT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0489</b>
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] <b>0,0012</b>
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] <b>0,0005</b>
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] <b>0,0007</b>
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] <b>0,0022</b>
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] <b>0,0030</b>
< 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] <b>0,0004</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0032</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0031</b>

PGASDAY (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0020</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0011</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0017</b>
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] <b>0,0068</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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>											

### 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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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: <b>0,0261</b>											
≥ 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] <b>&lt;0,0001</b>
< 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] <b>0,0040</b>
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] <b>0,0003</b>
< 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] <b>0,0083</b>

PGICDAY (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0036</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>0,0013</b>
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] <b>0,0008</b>
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] <b>0,0001</b>
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] <b>0,0289</b>
< 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] <b>&lt;0,0001</b>

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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>	
Studie <sup>a</sup>	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)

<b>PGISNGHT</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)

<b>PGICNGHT</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)

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

<b>PGASDAY</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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)**

<b>PGICDAY</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
Monat 1	248 (80.0)	245 (79.0)
Monat 3	233 (75.2)	230 (74.2)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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)

<b>PGICDAY</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	N	N
<b>Zeitpunkt</b>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
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] <b>&lt;0,0001</b>

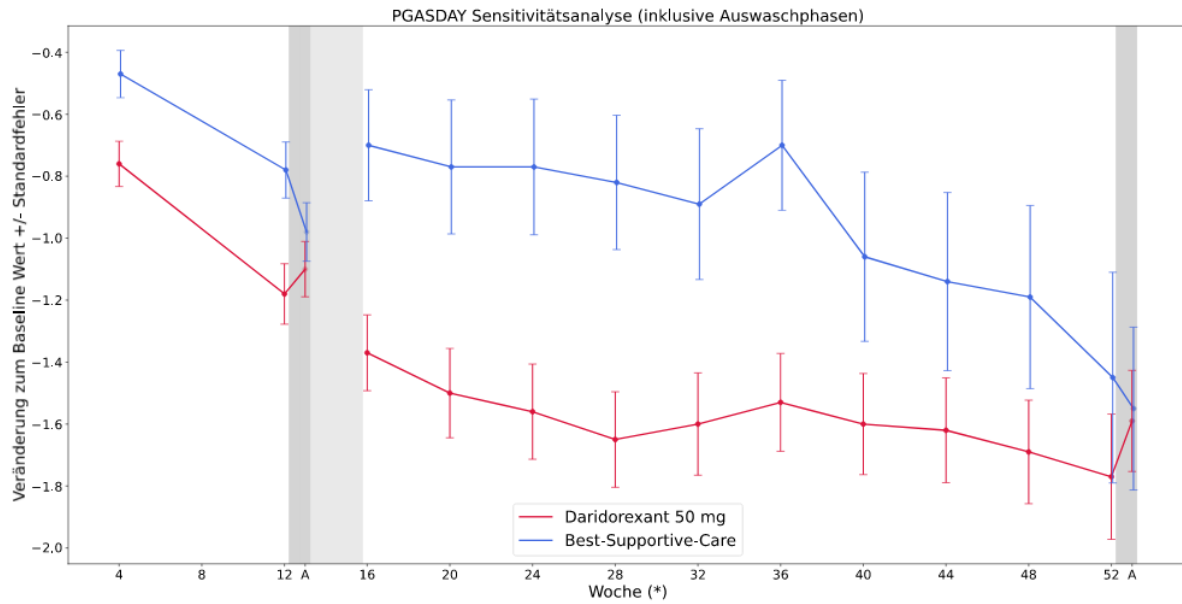
a: Das Studiendesign folgt den Empfehlungen der EMA für Langzeitstudien in der Indikation Insomnie und umfasst die Studie 301 (Woche 1-12) und die langfristige Fortsetzungsstudie 303 (Woche 13-52). Insgesamt ergibt sich somit eine Behandlungsdauer mit Daridorexant bzw. Best-Supportive-Care von 52 Wochen.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

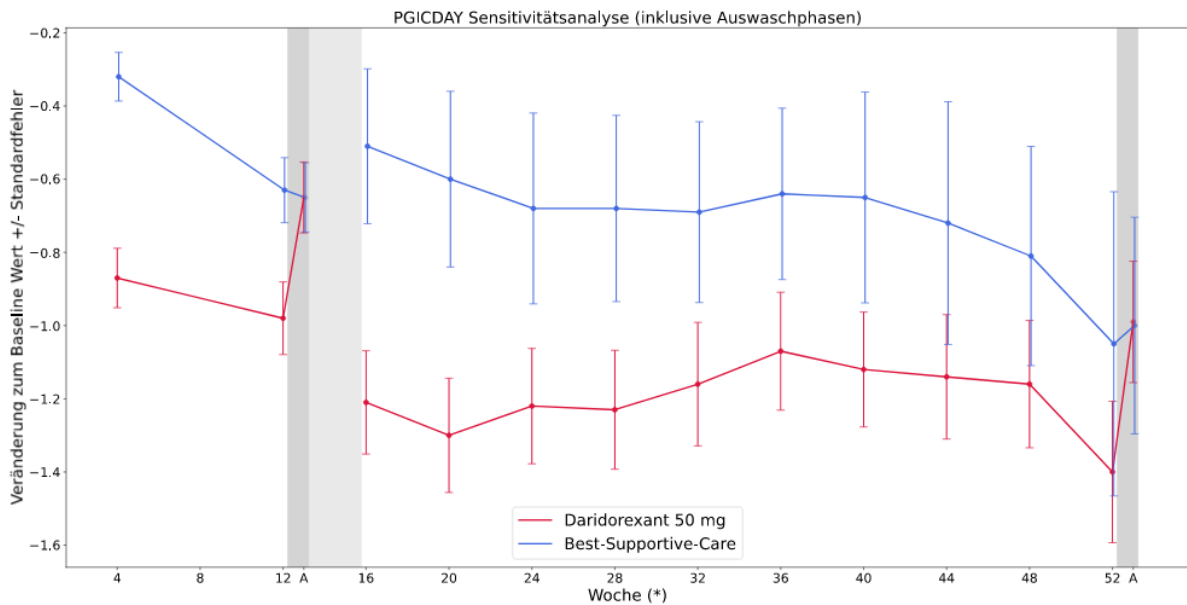
EOT: Behandlungsende (engl. End of Treatment); k.A.: Keine Angabe (für diese Werte konvergiert das zugrunde liegende Modell nicht.); KI: Konfidenzintervall;  
LSMW: Least Square Mittelwert; LSMWD: Least Square Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; 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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup> Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup> Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0088</b>

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)

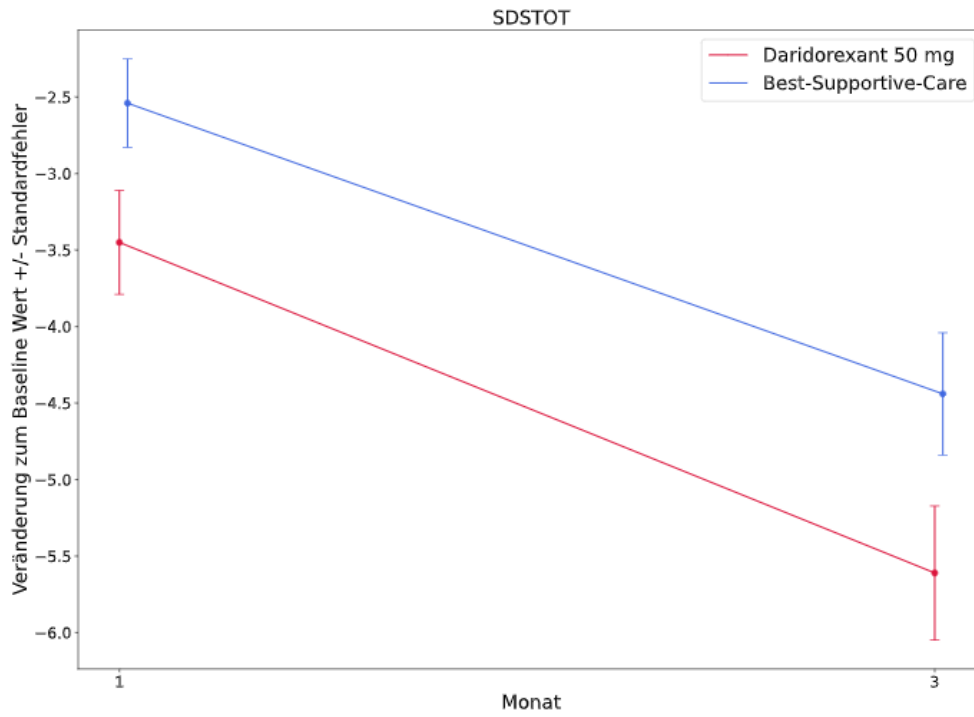
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe \* Zeitpunkt + Baseline \* Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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 <sup>a</sup> Zeitpunkt	Daridorexant 50 mg N n (%)	Best-Supportive-Care <sup>b</sup> N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup>	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)

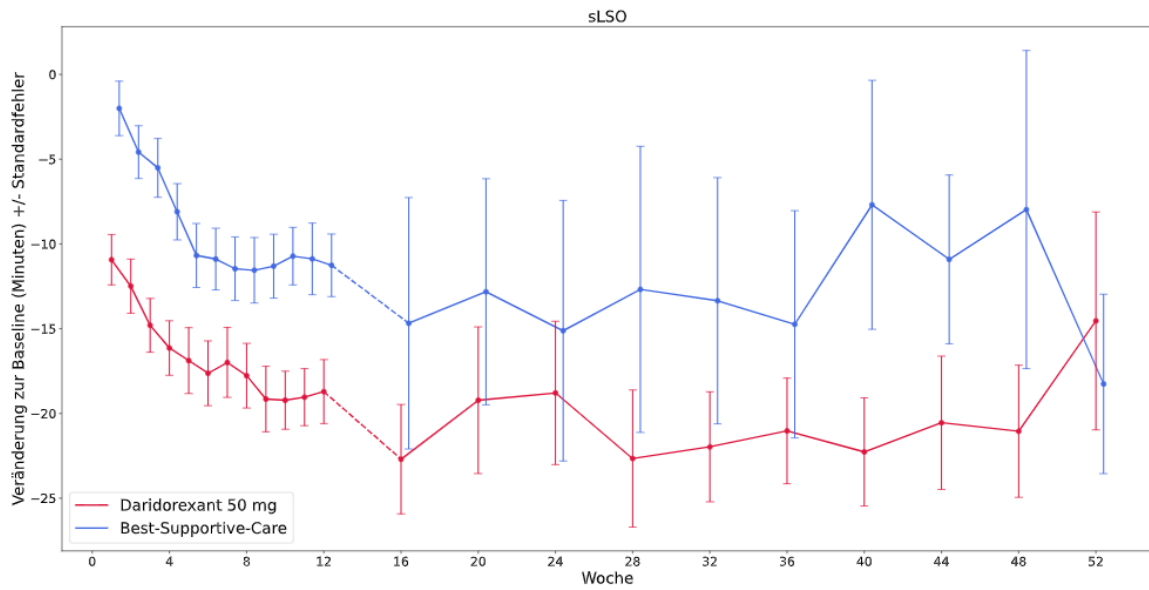
sLSO	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup>	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 5	303 (97.7)	299 (96.5)
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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		

<b>sLSO</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	N	N
<b>Zeitpunkt</b>	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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>0,0002</b>
<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. 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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup> Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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.

<b>sWASO</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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)**

<b>sWASO</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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)

<b>sWASO</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Zeitpunkt</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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)

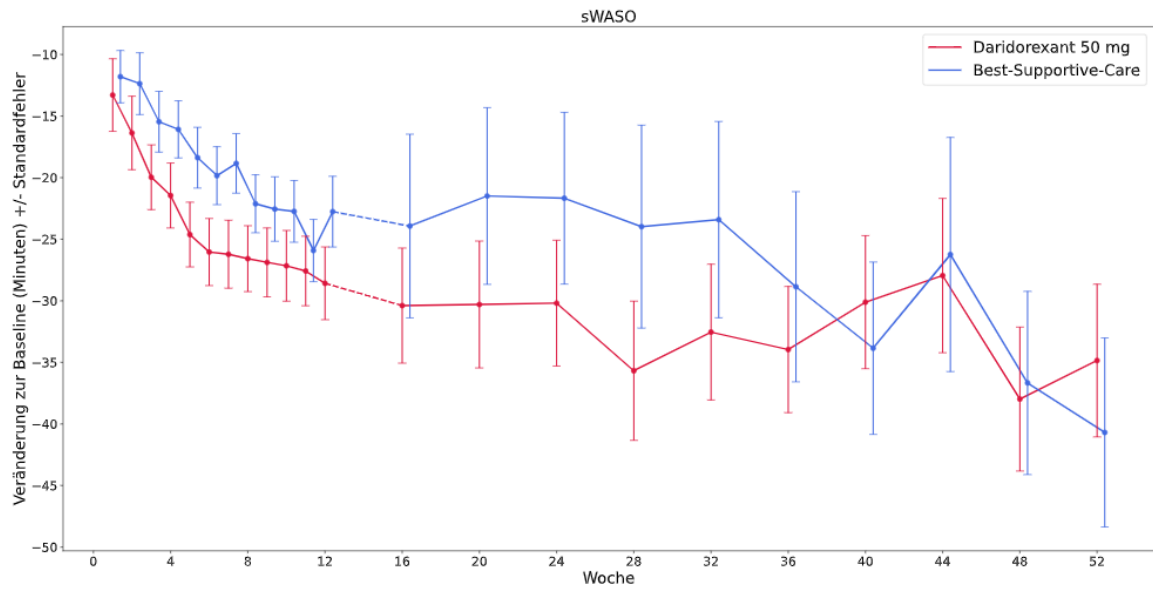
c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit folgender Formel: Veränderung zur Baseline ~ Behandlungsgruppe + Baseline + Altersgruppe + Zeitpunkt + Behandlungsgruppe \* Zeitpunkt + Baseline \* Zeitpunkt + (ID der Studienteilnehmenden).

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)**

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

<b>SNAW</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b> 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)**

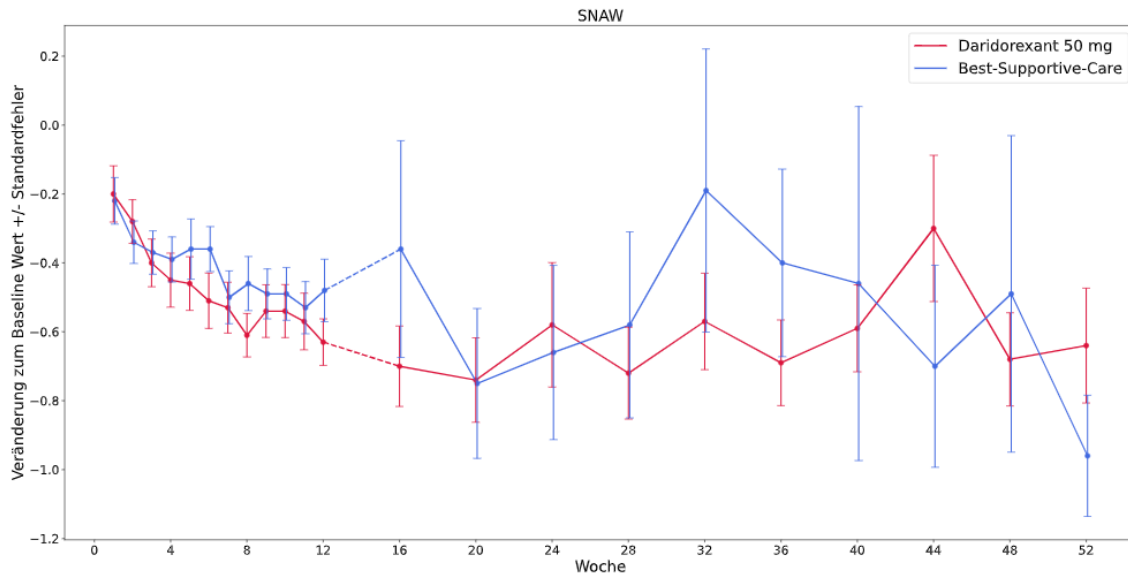
<b>SNAW</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b> Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
Woche 1	309 (99.7)	307 (99.0)
Woche 2	308 (99.4)	307 (99.0)
Woche 3	306 (98.7)	302 (97.4)
Woche 4	303 (97.7)	301 (97.1)
Woche 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)

<b>SNAW</b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie<sup>a</sup></b> 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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0001</b>
< 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] <b>0,0025</b>
< 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] <b>0,0088</b>
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] <b>0,0006</b>
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] <b>0,0029</b>



VASSLEEP (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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] <b>0,0011</b>
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] <b>0,0023</b>
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] <b>0,0034</b>
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] <b>0,0068</b>
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] <b>0,0002</b>
< 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] <b>0,0235</b>

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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup>	N	N
Zeitpunkt	n (%)	n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 57</b>
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

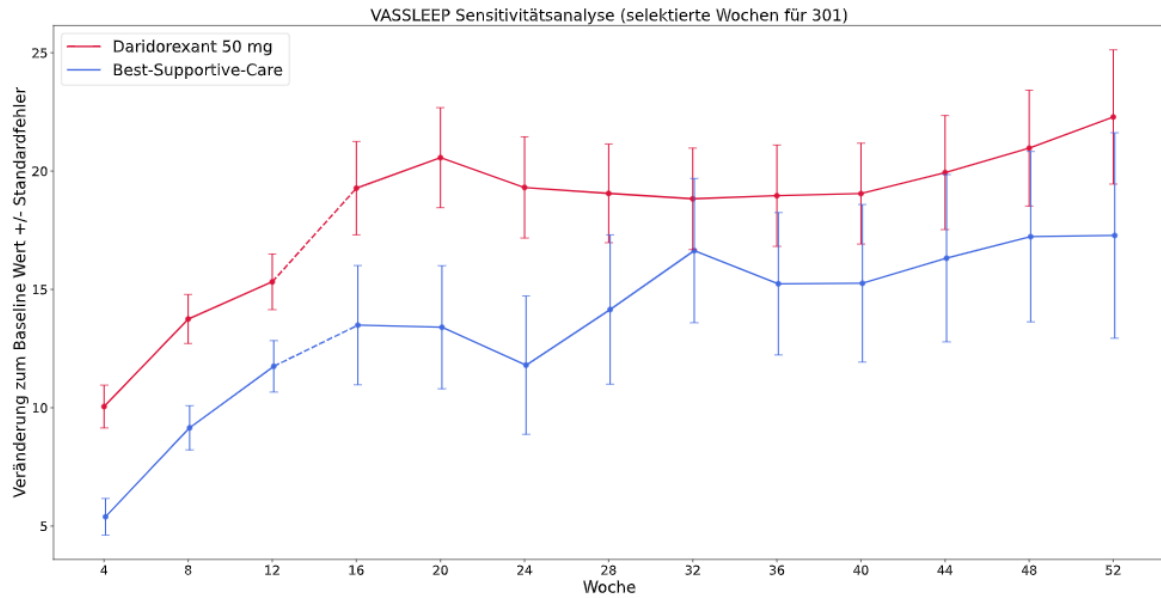


## Sensitivitätsanalysen

**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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
<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**

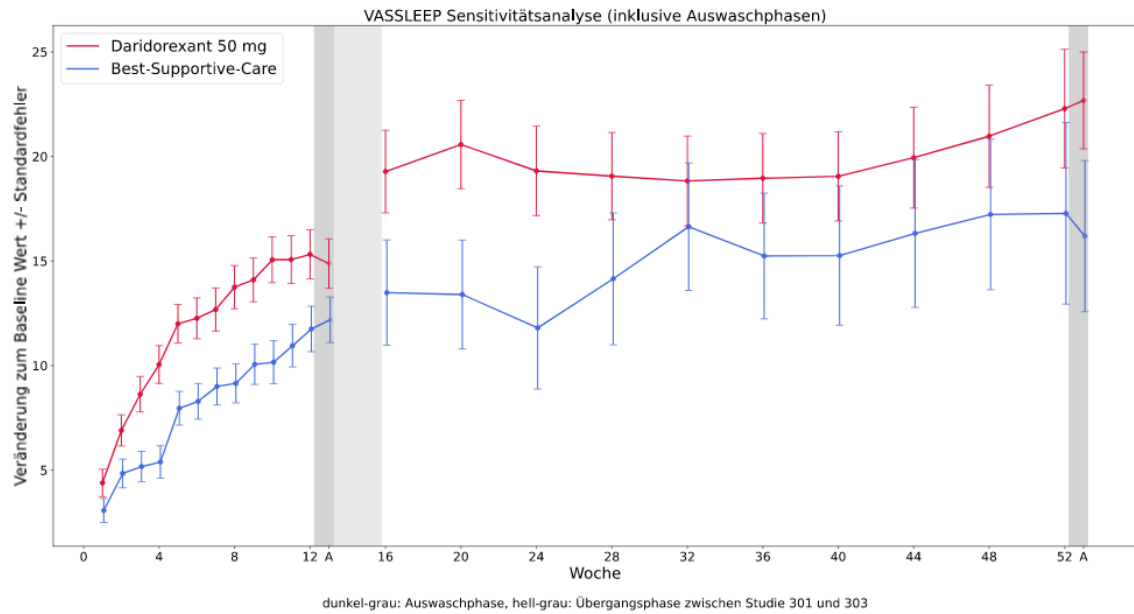


N/Woche	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Daridorexant 50mg	303	298	278	115	113	105	99	97	97	94	90	87	73
Best-Supportive-Care	301	296	277	51	48	47	40	41	40	37	35	36	26

**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 <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301 =&gt; 303</b>											
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] <b>&lt;0,0001</b>
<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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
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
<b>PT Anomales Gefühl</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
<b>PT Bluterguss am Applikationsort eines Medizinprodukts</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Durst</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Ermüdung</b>					
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
<b>PT Fieber</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Gelenkschmerz am Applikationsort eines Medizinprodukts</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -



UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Gesichtsschwellung</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Gesichtssödem</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Grippeähnliche Erkrankung</b>					
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 -
<b>PT Hautrötung am Applikationsort eines Medizinprodukts</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Hämatom an der Punktionsstelle</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Kater</b>					
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 -
<b>PT Periphere Schwellung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Peripheres Ödem</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Polyp</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>SOC Augenerkrankungen</b>					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	3 (1,0)	- 1,0 [0,2; 4,99]; 1,0 -
<b>PT Augenreizung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Erhöhter Tränenfluss</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Katarakt</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Trockenes Auge</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>					
Studie 301	310	8 (2,6)	310	0 (0,0)	- 7,56 [1,88; 30,47]; <b>0,0044</b> -
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
<b>PT Abszessdrainage</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Einsetzen eines Ureter-Stents</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Hämorrhoiden-Operation</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Katarakt-Operation</b>					
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 -
<b>PT Mechanische Beatmung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Osteosynthese</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Plastische Chirurgie</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Wiederherstellung der Rotatorenmanschette</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Zahnentfernung</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>					
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
<b>PT Hyperthyreose</b>					
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 -
<b>PT Hypothyreose</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Schilddrüsenknoten</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Struma</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Subakute Schilddrüsenentzündung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Allergischer Schnupfen</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Asthma</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Husten</b>					
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 -
<b>PT Lungenstauung</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Schmerzen im Mund-Rachenraum</b>					
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 -
<b>PT Schmerzen in den Nasennebenhöhlen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Verstopfung der Nase</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)	- 0,13 [0,01; 1,3]; 0,0828 -
<b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Bartholinitis</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Postmenopausale Blutung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Regelschmerzen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
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
<b>PT Akne</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Anomales Haarwachstum</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Ausschlag</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Dermatitis</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Ekzem</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Hautreizung</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Hyperhydrose</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Lichtempfindlichkeit</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Nagelbettentzündung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Nagelruptur</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Nesselsucht</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Papulöser Hautausschlag</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Pruritus</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	2 (0,6)	- 1,96 [0,39; 9,77]; 0,4123 -
<b>PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
<b>PT Blasenbeschwerden</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
<b>PT Nierenkolik</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Nächtlicher Harndrang</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
<b>PT Anämie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Erhöhte Neigung zu Blutergüssen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Lymphknotenentzündung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -



UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
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
<b>PT Bauchschmerzen</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Blähung des Bauches</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Diarrhö</b>					
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
<b>PT Dyspepsie</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
<b>PT Dysphagie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Erbrechen</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Gastroösophageale Refluxerkrankung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Hämorrhoiden</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Karies</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Mundtrockenheit</b>					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
<b>PT Oberbauchschmerzen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Stuhldrang</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Unterbauchschmerzen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Verstopfung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Zahnschmerzen</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Thromboisierte Hämorrhoiden</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Übelkeit</b>					
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 -
<b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Saisonale Allergien</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>					
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
<b>PT Bewusstseinsbeeinträchtigung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Eingeschränktes Erinnerungsvermögen</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Hexenschuss</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
<b>PT Koordinationsstörung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Kopfbeschwerden</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Kopfschmerzen</b>					
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
<b>PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
<b>PT Migräne</b>					
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 -
<b>PT Migräne mit Aura</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Neuralgie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Neuromuskuläre Blockade</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Parästhesie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Polyneuropathie</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Restless-Legs-Syndrom</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Schlafparalyse</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Schläfrigkeit</b>					
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 -
<b>PT Schwindelgefühl</b>					
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 -
<b>PT Spannungskopfschmerzen</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					
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 -
<b>PT Schwindel</b>					
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 -
<b>PT Tinnitus</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>					
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
<b>PT Hitzewallung</b>					
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 -
<b>PT Hypertonie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> 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
<b>PT Krampfadern</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
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 -
<b>PT Adenokarzinom des Kolons</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Chronisch Lymphatische Leukämie</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Meningiom</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>SOC Herzerkrankungen</b>					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	5 (1,6)	- 0,6 [0,15; 2,43]; 0,477 -
<b>PT AV-Block ersten Grades</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Kardiovaskuläre Erkrankung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Kardiovaskuläre Insuffizienz</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Sinusbradykardie</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Supraventrikuläre Extrasystolen</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Tachyarrhythmie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Ventrikuläre Extrasystolen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
<b>PT Vorhofflimmern</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Vorhoftachykardie</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Analabszess</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Bakterielle Scheidenentzündung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Bindehautentzündung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
<b>PT Blasenentzündung</b>					
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 -
<b>PT Bronchitis</b>					
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 -
<b>PT Divertikulitis</b>					
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 -
<b>PT Entzündung der Nasennebenhöhlen</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	2 (3,5)	- 0,03 [0,0; 0,69]; <b>0,0279</b> -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Gerstenkorn</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Grippe</b>					
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 -
<b>PT Harnwegsinfektion</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
<b>PT Herpes zoster</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>					
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]; <b>0,0279</b> -
<b>PT Infektion im Magen-Darmbereich</b>					
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 -
<b>PT Innenohrentzündung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Kehlkopfentzündung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Lungenentzündung</b>					
Studie 303	137	3 (2,2)	57	0 (0,0)	- 4,18 [0,34; 50,81]; 0,2614 -
<b>PT Magen-Darm-Erkrankung</b>					
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 -
<b>PT Mandelentzündung</b>					
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 -
<b>PT Nasopharyngitis</b>					
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
<b>PT Oraler Herpes</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Pityriasis versicolor</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Pulpitis dentalis</b>					
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 -
<b>PT Rachenentzündung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Schnupfen</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)	- 1,0 [0,14; 7,13]; 1,0 -
<b>PT Virale Magen-Darm-Erkrankung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)	- 0,51 [0,05; 4,94]; 0,5631 -
<b>PT Virusinfektion</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Zahnabszess</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Cholelithiasis</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>					
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
<b>PT Alptraum</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Anomale Träume</b>					
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 -
<b>PT Anomaler REM-Schlaf</b>					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	0 (0,0)	- 7,44 [0,77; 71,76]; 0,0828 -
<b>PT Depression</b>					
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 -
<b>PT Depressive Stimmung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Gefühllosigkeit</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Panikattacke</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Reizbarkeit</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
<b>PT Schlafstörung (Insomnie)</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Schlafwandeln</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Stimmungsänderung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Stress</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Suizidgedanken</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	1 (1,8)	- 0,37 [0,02; 7,78]; 0,521 -
<b>PT Verwirrtheitszustand</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
Studie 301	310	21 (6,8)	310	8 (2,6)	2,74 [1,2; 6,29]; <b>0,0172</b> 2,63 [1,18; 5,84]; <b>0,0179</b> 0,04 [0,01; 0,07]; <b>0,0177</b>

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> 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
<b>PT Arthralgie</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Bandscheibenvorwölbung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Gelenkschwellung</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)	- 7,41 [0,46; 118,78]; 0,157 -
<b>PT Gliederbeschwerden</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Knochenerkrankung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Knochenwucherung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Muskelspasmen</b>					
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 -
<b>PT Muskelverspannung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Muskelzucken</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Muskuloskelettale Steifigkeit</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Myalgie</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
<b>PT Nackenschmerzen</b>					
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 -
<b>PT Osteoarthritis</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Rückenschmerzen</b>					
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 -
<b>PT Schmerzen in einer Extremität</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Wirbelsäulenarthrose</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Wirbelsäulenerkrankung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Wirbelsäulenschmerzen</b>					
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 -
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
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 -
<b>PT Eisenmangel</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Flüssigkeitsretention</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Hypercholesterinämie</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Hyponatriämie</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Typ-2-Diabetes</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Verminderter Appetit</b>					
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 -
<b>SOC Untersuchungen</b>					
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
<b>PT Angiokardiogramm</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Anomale GFR</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Balancestörung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Erhöhte Eosinophilenzahl</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Erhöhte Harnsäure im Blut</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Erhöhte Kreatinkinase</b>					
Studie 301	310	2 (0,6)	310	1 (0,3)	- 1,95 [0,2; 18,83]; 0,5631 -
<b>PT Erhöhter Blutdruck</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Erhöhter Blutharnstoff</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Erhöhtes Bilirubin im Blut</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Erhöhtes T3</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Gewicht erhöht</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup>	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Kapselendoskopie</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Koloskopie</b>					
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 -
<b>PT Kreatinin im Blut erhöht</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Leukozytenzahl erhöht</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT TSH-Erhöhung</b>					
Studie 301	310	3 (1,0)	310	1 (0,3)	- 2,73 [0,38; 19,48]; 0,3161 -
<b>PT Verminderte GFR</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Vermindertes Hämoglobin</b>					
Studie 301	310	4 (1,3)	310	0 (0,0)	- 7,46 [1,05; 53,22]; <b>0,045</b> -
<b>PT Vermindertes Kalzium im Blut</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Verringerung des TSH</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
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
<b>PT Alkoholvergiftung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Bänderzerrung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Fraktur einer oberen Extremität</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Fußfraktur</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Gehirnerschütterung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Gelenkverrenkung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Gesichtsverletzung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Gliederfüßlerbiss</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)	- 0,13 [0,01; 2,16]; 0,157 -
<b>PT Handgelenksfraktur</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Hitzschlag</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Knöchelfraktur</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Komplikation bei der Sedierung</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Kratzer</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Medikamentenverabreichung abweichend vom Behandlungsplan</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Postoperative Blutung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Postoperative Entzündung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Posttraumatisches Nackensyndrom</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Quetschung</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Radiusfraktur</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Rippenfraktur</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Risswunde der Haut</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Schmerzen während eines Eingriffes</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Sturz</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	8 (2,6)	- 0,21 [0,06; 0,77]; <b>0,0188</b> -
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Tierbiss</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)	- 7,39 [0,15; 372,38]; 0,3173 -
<b>PT Unterschenkelbruch</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Verbrennung</b>					
Studie 303	137	0 (0,0)	57	1 (1,8)	- 0,03 [0,0; 2,46]; 0,1211 -
<b>PT Verfahrensbedingte Übelkeit</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Verletzung der Gelenke</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Verletzung der Gliedmaßen</b>					
Studie 301	310	1 (0,3)	310	1 (0,3)	- 1,0 [0,06; 16,02]; 1,0 -
<b>PT Verletzung der Wirbelsäule</b>					
Studie 301	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)	- 0,14 [0,0; 6,82]; 0,3173 -
<b>PT Versehentliche Überdosierung</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup> RD [95%-KI]; p-Wert
<b>PT Vorsätzliche Überdosierung</b>					
Studie 303	137	1 (0,7)	57	0 (0,0)	- 4,12 [0,06; 304,56]; 0,5189 -
<b>PT Zahnfraktur</b>					
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 -
<b>PT Überdosis</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert RR [95 % KI]; p-Wert* RD [95 % KI]; p-Wert
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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]; <b>0,0381</b> -
< 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]; <b>0,021</b> -
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]; <b>0,0041</b> -
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]; <b>0,0303</b> -
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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]; <b>0,0299</b> 1,38 [1,03; 1,84]; <b>0,0307</b> 0,1 [0,01; 0,19]; <b>0,0288</b>
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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert RR [95 % KI]; p-Wert* RD [95 % KI]; p-Wert
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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]; <b>0,0408</b>
< 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE</b>					
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE</b>					
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]; <b>0,0403</b> -
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]; <b>0,0455</b> -
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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 -
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE</b>					
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: <b>0,0473</b>					
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]; <b>0,0455</b> -
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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 <math>\leq 1\%</math> oder <math>\geq 99\%</math> 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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert RR [95 % KI]; p-Wert* RD [95 % KI]; p-Wert
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>					
Alter - p-Wert der Interaktion: 0,9117					
$\geq 65$ 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					
$\geq 25$	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]; <b>0,0455</b> -
Geschlecht - p-Wert der Interaktion: 0,971					

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert RR [95 % KI]; p-Wert* RD [95 % KI]; p-Wert
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
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: <b>0,0118</b>					
≥ 25	183	15 (8,2)	192	0 (0,0)	- 8,41 [3,0; 23,59]; <b>0,0001</b> -
< 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]; <b>0,0106</b>

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>		Behandlungseffekt
Studie <sup>b</sup> 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]; <b>0,0113</b> 0,05 [0,02; 0,08]; <b>0,0047</b>
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]; <b>0,0452</b> 2,41 [1,01; 5,74]; <b>0,0465</b> 0,05 [0,01; 0,09]; <b>0,0288</b>
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades</b>				
Studie 301 => 303	310	148 (47,7)	310	123 (39,7)
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem milden UE</b>				

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
Studie 301 => 303	310	118 (38,1)	310	89 (28,7)
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem moderaten UE</b>				
Studie 301 => 303	310	78 (25,2)	310	51 (16,5)
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem schweren UE</b>				
Studie 301 => 303	310	7 (2,3)	310	10 (3,2)
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit mindestens einem SUE</b>				
Studie 301 => 303	310	10 (3,2)	310	8 (2,6)
<b>Anteil an Studienteilnehmenden mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</b>				
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Studie 301 => 303	310	45 (14,5)	310	30 (9,7)
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	55 (17,7)	310	54 (17,4)
<b>PT Nasopharyngitis</b>				
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Studie 301 => 303	310	20 (6,5)	310	11 (3,5)
<b>PT Ermüdung</b>				
Studie 301 => 303	310	10 (3,2)	310	3 (1,0)
<b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>				
Studie 301 => 303	310	11 (3,5)	310	1 (0,3)
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Studie 301 => 303	310	28 (9,0)	310	15 (4,8)
<b>PT Übelkeit</b>				
Studie 301 => 303	310	10 (3,2)	310	4 (1,3)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Studie 301 => 303	310	45 (14,5)	310	30 (9,7)
<b>PT Kopfschmerzen</b>				
Studie 301 => 303	310	23 (7,4)	310	13 (4,2)
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	55 (17,7)	310	54 (17,4)
<b>PT Nasopharyngitis</b>				
Studie 301 => 303	310	31 (10,0)	310	28 (9,0)
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	9 (2,9)	310	12 (3,9)
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	27 (8,7)	310	10 (3,2)
<b>SOC Untersuchungen</b>				
Studie 301 => 303	310	18 (5,8)	310	13 (4,2)
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
Studie 301 => 303	310	26 (8,4)	310	25 (8,1)
<b>PT Versehentliche Überdosierung</b>				
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Grippeähnliche Erkrankung</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	0 (0,0)
<b>PT Beeinträchtigung der Nierenfunktion</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Nierenkolik</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	3 (1,0)
<b>PT Kopfschmerzen</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Kurzeinsetzende Bewusstlosigkeit</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
<b>PT Migräne</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Adenokarzinom des Kolons</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	2 (0,6)	310	2 (0,6)
<b>PT Analabszess</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Divertikulitis</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Herpes zoster</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Lungenentzündung</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	2 (0,6)
<b>PT Depression</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Stress</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Suizidgedanken</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)

UE <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC Untersuchungen</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Vermindertes Hämoglobin</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	3 (1,0)
<b>PT Bänderzerrung</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Knöchelfraktur</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Sturz</b>				
Studie 301 => 303	310	0 (0,0)	310	1 (0,3)
<b>PT Unterschenkelbruch</b>				
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg		Best-Supportive-Care <sup>c</sup>	
Studie <sup>b</sup> SOC PT	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Grippeähnliche Erkrankung</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Endokrine Erkrankungen</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Subakute Schilddrüsenentzündung</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>PT Nierenkolik</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	0 (0,0)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Studie 301 => 303	310	1 (0,3)	310	2 (0,6)

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

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

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

<b>UE<sup>a</sup></b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>		<b>Best-Supportive-Care<sup>c</sup></b>	
Studie <sup>b</sup> 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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup> Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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 <sup>b</sup>
Studie <sup>a</sup> Zeitpunkt	N n (%)	N n (%)
<b>Studie 301</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 310</b>
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)

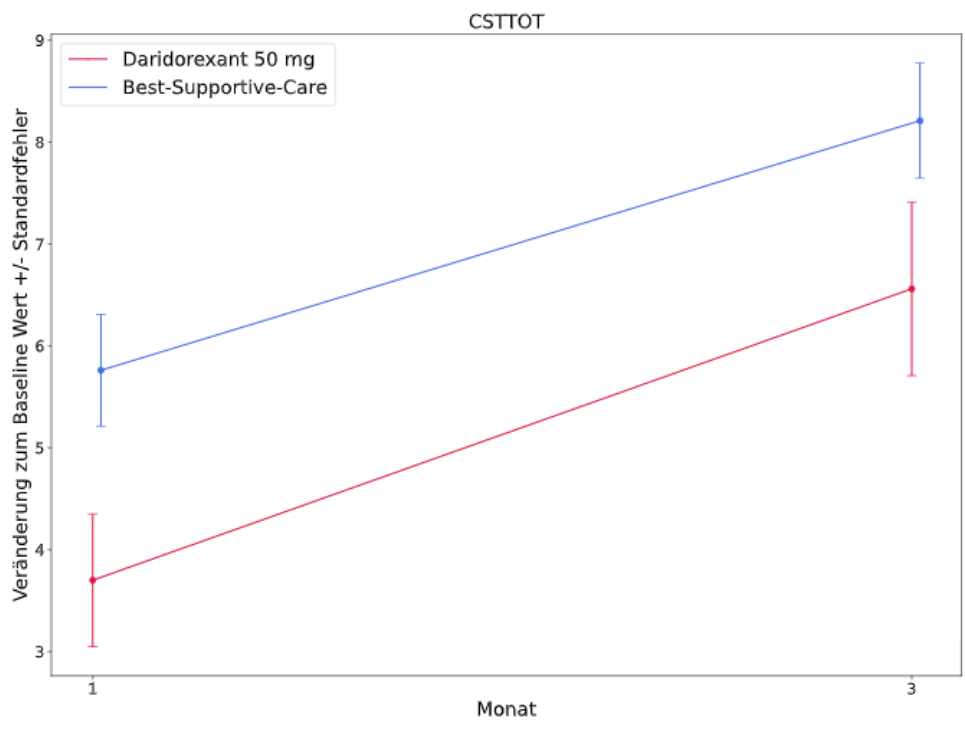
N: Anzahl Studienteilnehmende in der Analyse-Population; n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit nicht fehlendem Wert



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

CSTTOT (Wert)	Daridorexant 50 mg					Best-Supportive-Care <sup>b</sup>					Behandlungseffekt <sup>c</sup>
Studie <sup>a</sup>	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>Studie 301</b>											
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] <b>0,0143</b>
<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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care <sup>b</sup>
Studie 301	N = 286 <sup>c</sup>	N = 280 <sup>c</sup>
<b>Letzte Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase</b>		
n	286	280
Mittelwert (SD)	2,0 (3,1)	1,9 (3,3)
Median (Min; Max)	1 (0; 21)	0 (0; 20)
<b>Auswaschphase – Visite 9</b>		
n	275	266
Mittelwert (SD)	1,7 (2,7)	1,5 (2,7)
Median (Min; Max)	0 (0; 20)	0 (0; 15)
<b>Veränderung im Vergleich zur letzten Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase – Visite 9</b>		
n	275	266
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,7)	-0,5 (1,8)
Median (Min; Max)	0 (-9; 9)	0 (-17; 5)
<b>Auswaschphase – Visite 10</b>		
n	282	273
Mittelwert (SD)	1,4 (2,2)	1,2 (2,1)
Median (Min; Max)	0 (0; 12)	0 (0; 11)
<b>Veränderung im Vergleich zur letzten Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase – Visite 10</b>		
n	282	273
Mittelwert (SD)	-0,6 (2,3)	-0,7 (2,3)
Median (Min; Max)	0 (-18; 7)	0 (-15; 4)

<b>BWSQ-Gesamtwert Studie<sup>a</sup></b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>Studie 303</b>	<b>N = 93<sup>c</sup></b>	<b>N = 78<sup>c</sup></b>
<b>Letzte Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase</b>		
n	81	67
Mittelwert (SD)	1,4 (2,3)	1,0 (1,7)
Median (Min; Max)	0 (0; 10)	0 (0; 8)
<b>Ende der Auswaschphase</b>		
n	79	64
Mittelwert (SD)	1,0 (2,0)	0,6 (1,2)
Median (Min; Max)	0 (0; 9)	0 (0; 7)
<b>Veränderung im Vergleich zur letzten Bewertung während der doppelblinden Behandlungsphase</b>		
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 <sup>a</sup>	Daridorexant 50 mg	Best-Supportive-Care <sup>b</sup>
Studie 301	N = 286 <sup>c</sup>	N = 280 <sup>c</sup>
<b>WASO (min)</b>		
<b>Baseline</b>		
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)
<b>Auswaschphase – Visite 9<sup>d</sup></b>		
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)
<b>Veränderung von Baseline zu Auswaschphase – Visite 9</b>		
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)
<b>LPS (min)</b>		
<b>Baseline</b>		
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)
<b>Auswaschphase – Visite 9<sup>d</sup></b>		
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)
<b>Veränderung von Baseline zu Auswaschphase – Visite 9</b>		
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)

<b>Rebound-Insomnie Studie<sup>a</sup></b>	<b>Daridorexant 50 mg</b>	<b>Best-Supportive-Care<sup>b</sup></b>
<b>sTST (min)</b>		
<b>Baseline</b>		
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)
<b>Auswaschphase<sup>d</sup></b>		
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)
<b>Veränderung von Baseline zu Auswaschphase</b>		
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)
<b>Studie 303</b>	<b>N = 93<sup>c</sup></b>	<b>N = 78<sup>c</sup></b>
<b>sTST (min)</b>		
<b>Baseline</b>		
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)
<b>Auswaschphase</b>		
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)
<b>Veränderung von Baseline zu Auswaschphase</b>		
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>		