

Effectiveness of Sebetralstat for the On-demand Treatment of Laryngeal Hereditary Angioedema Attacks: Interim Analysis from KONFIDENT-S

P8-4

Naoko Inomata,¹ Atsushi Fukunaga,² Jonathan A. Bernstein,³ Emel Aygören-Pürsün,⁴ Vesna Grivcheva-Panovska,⁵ Inmaculada Martinez-Saguer,⁶ James Hao,⁷ Michael D. Smith,⁷ Paul K. Audhya,⁷ Henriette Farkas⁸

¹Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan; ²Osaka Medical and Pharmaceutical University, Osaka, Japan; ³University of Cincinnati College of Medicine and Bernstein Clinical Research Center, Cincinnati, OH, USA; ⁴University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany; ⁵University Clinic of Dermatology, School of Medicine, University Saints Cyril and Methodus, Skopje, North Macedonia; ⁶HZRM Haemophilia Center Rhein Main, Frankfurt, Germany; ⁷KalVista Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA; ⁸Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Background

- Although they represent roughly 1–3% of all swelling attacks, attacks involving the larynx occur in >50% of people living with hereditary angioedema type 1 or type 2 due to C1-inhibitor deficiency (HAE-C1INH) at least once in their lifetime¹⁻³
- These attacks may be fatal without prompt administration of an appropriate on-demand treatment¹⁻³
 - In a previously reported case series, laryngeal attacks were rarely noted to be lethal in <10 minutes; death occurred within 20 minutes in 4 of 32 fatal laryngeal attacks (11%)⁴
- Currently approved therapies for on-demand treatment of HAE-C1INH attacks must be administered parenterally; the treatment burden of parenteral administration is associated with delays and/or withholding of treatment⁶⁻⁷
- Patients with HAE in Japan have reported high levels of medical resource utilization, including emergency procedures and services; HAE disease burden, including the physical and psychosocial burdens, was associated with frequent hospital visits⁸
- In a recent survey of people living with HAE in the United States, the mean time to treatment of attacks involving the larynx and/or tongue was 2.5 hours; 25% of respondents reported waiting 5 hours or more⁹
- Sebetralstat, an investigational oral plasma kallikrein inhibitor, is being evaluated as on-demand treatment for HAE attacks in the ongoing, 2-year, multicenter, open-label extension study KONFIDENT-S (NCT05505916, EudraCT: 2021-001176-42) that was designed to align with guidelines recommending early treatment¹⁰

Objective

- The objectives of this interim analysis of KONFIDENT-S are to assess the tolerability, safety, and effectiveness of sebetralstat as an on-demand treatment for HAE attacks involving the larynx

Methods

Study Design

- Eligible participants were adults (≥18 years of age) and adolescents (≥12 to <18 years of age) with HAE-C1INH and ≥2 documented attacks within 3 months or who completed the phase 3 KONFIDENT trial
 - Participants receiving long-term prophylaxis (LTP) were required to be on a stable dose and regimen for ≥3 months immediately before and during the study
- Consistent with the EAACI/WAO treatment guideline recommendations for HAE,¹⁰ participants were instructed to self-administer treatment (sebetralstat 600 mg) as early as possible after attack onset
 - Participants were instructed to treat immediately with conventional on-demand treatment if laryngeal attack symptoms worsened after the initial administration of sebetralstat
- Effectiveness endpoints were as follows:
 - Time to beginning of symptom relief (Patient Global Impression of Change rating of at least “A Little Better” for ≥2 consecutive time points) within 12 hours
 - Time to reduction in attack severity (≥1 level decrease on the Patient Global Impression of Severity [PGI-S] for ≥2 consecutive time points) within 12 hours
 - Time to complete attack resolution (PGI-S rating of “None”) within 24 hours
- Conventional treatment administration was censored to the end of the analysis window

Results

Participant Characteristics

- From October 21, 2022, to September 14, 2024 (data cutoff), 134 participants treated 1706 attacks with sebetralstat 600 mg (**Table 1**)
 - 32 of these 1706 attacks (1.9%) involved the larynx (**Table 2**)
 - The median time from attack onset to treatment was 11.5 minutes (IQR, 1.0 to 34.0) for attacks involving the larynx

Table 1. Participant Demographics

	All participants N=134	Participants experiencing attacks involving the larynx n=16
Age, median (IQR), years	35.0 (21.0 to 49.0)	44.5 (29.5 to 59.5)
Age group, n (%)		
≥12 to <18 years	23 (17.2)	2 (12.5)
≥18 to <65 years	107 (79.9)	13 (81.3)
≥65 years	4 (3.0)	1 (6.3)
Sex, female, n (%)	87 (64.9)	10 (62.5)
Race, n (%)		
White	99 (73.9)	13 (81.3)
Asian	17 (12.7)	2 (12.5)
Other or multiple	11 (8.2)	–
Not reported	7 (5.2)	1 (6.3)
BMI, median (IQR), kg/m ²	25.4 (22.3 to 30.6)	29.6 (26.4 to 32.2)
HAE-C1INH type, n (%)		
Type 1	125 (93.3)	16 (100)
Type 2	9 (6.7)	–
Current treatment regimen, n (%)		
On-demand only	99 (73.9)	9 (56.3)
LTP + on-demand	35 (26.1) ^a	7 (43.8)

BMI, body mass index; HAE-C1INH, hereditary angioedema type 1 or type 2 due to C1-inhibitor deficiency; IQR, interquartile range; LTP, long-term prophylaxis; N/n, number of participants.
^aOf the 35 participants using LTP, 29 (21.6%) used kallikrein inhibitors (berotralstat or lanadelumab) and 6 (4.5%) used C1INH replacement.

Table 2. Baseline Attack Characteristics

	All attacks treated with sebetralstat N=1706	Attacks involving the larynx treated with sebetralstat n=32
Baseline PGI-S category, ^a n (%)		
Mild ^b	618 (36.2)	8 (25.0)
Moderate	685 (40.2)	15 (46.9)
Severe/very severe	330 (19.3)	9 (28.1)
Time from attack onset to treatment administration, median (IQR), minutes	10.0 (1.0 to 68.5)	11.5 (1.0 to 34.0)

IQR, interquartile range; N/n, number of attacks; PGI-S, Patient Global Impression of Severity.
^aMissing: n (%) = 73 (4.3) for all attacks.
^bIncludes 29 attacks (1.7%) rated as “None” for all attacks and 1 attack (3.1%) rated as “None” for attacks involving the larynx treated with sebetralstat.

Tolerability and Safety

- No participants reported difficulty swallowing sebetralstat during an attack involving the larynx
- 7 participants treating attacks involving the larynx with sebetralstat experienced treatment-emergent adverse events (TEAEs) (**Table 3**)
- 2 TEAEs were considered treatment-related: 1 instance each of grade 2 nausea and grade 2 vomiting in the same participant, who experienced an attack involving the larynx and abdomen
- 2 TEAEs of “laryngeal HAE attack” in 1 adolescent resulted in hospitalization (precautionary) and were not considered related to treatment; in both instances, the attack was treated with conventional therapy

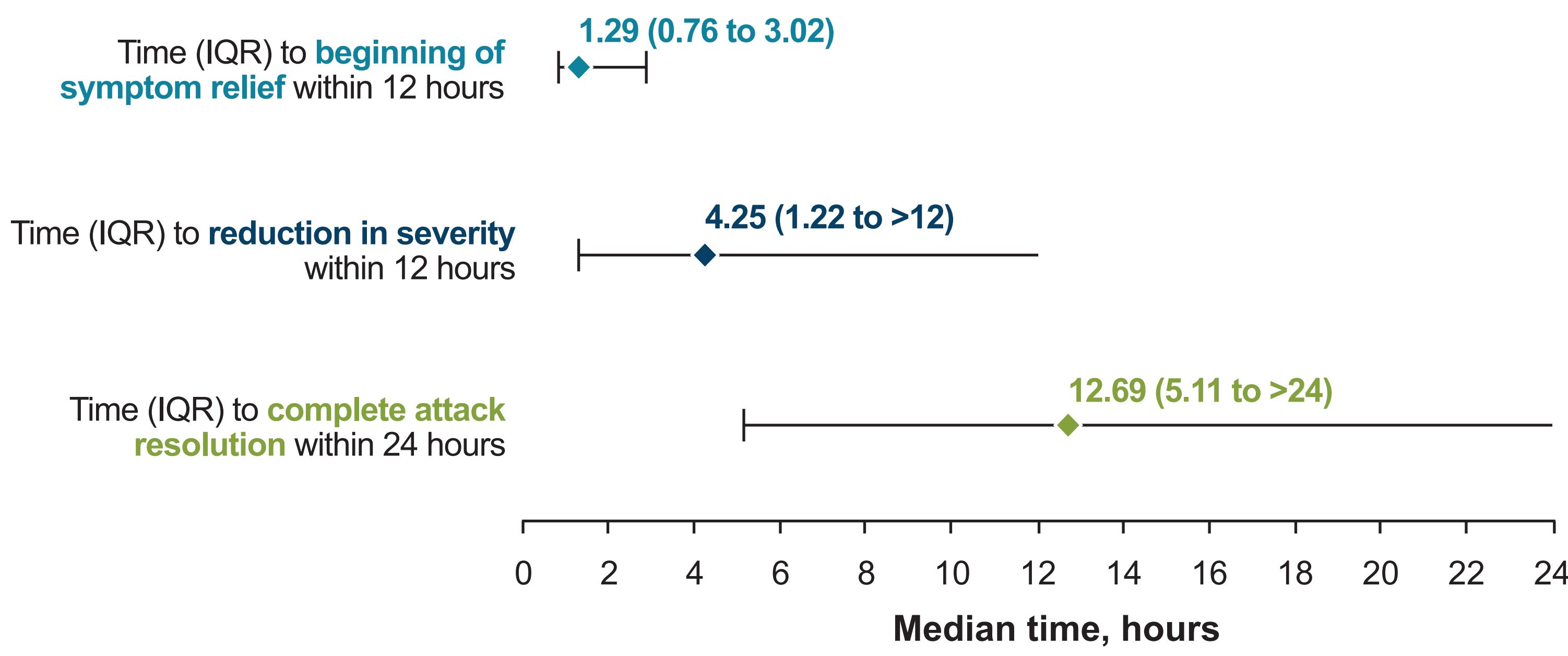
Table 3. Safety

TEAE, n (%)	Participants treating attacks involving the larynx n=16
Any TEAE	7 (43.8)
Treatment-related	1 (6.3)
Serious TEAE	2 (12.5) ^a
Treatment-related	0
Severe TEAE	3 (18.8)
Treatment-related	0
Any TEAE leading to permanent discontinuation	1 (6.3)
Any TEAE leading to death	0
Treatment-related TEAEs	
Gastrointestinal disorders	
Nausea	1 (6.3) ^b
Vomiting	1 (6.3) ^b

n, number of participants; TEAE, treatment-emergent adverse event.
^aSerious TEAEs were 1 event of grade 3 viral meningitis occurring in 1 participant and 2 events of laryngeal HAE attack occurring in 1 participant.
^bGrade 2 nausea and vomiting occurred in the same participant.

Effectiveness

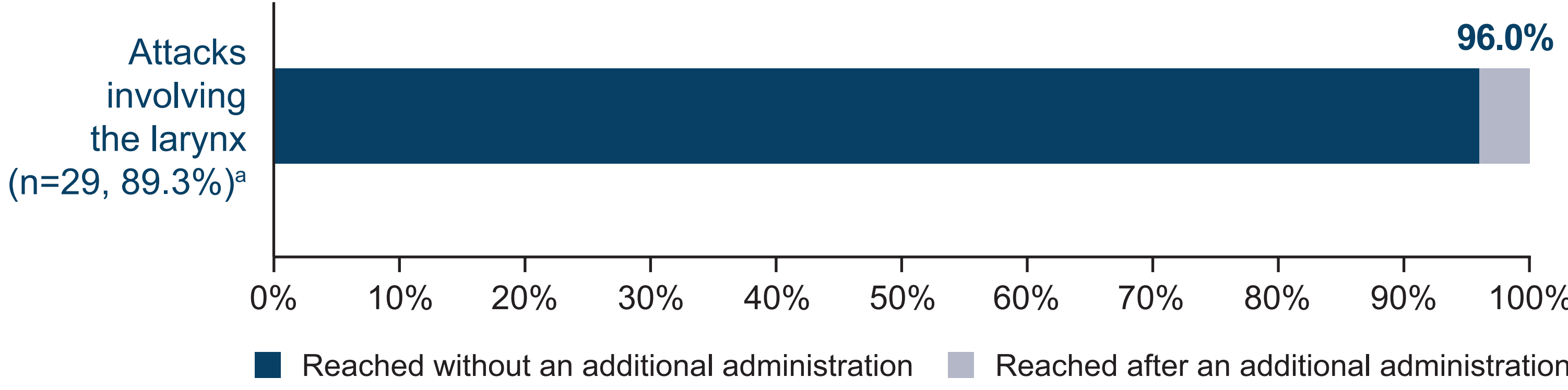
Figure 1. Effectiveness Endpoints



IQR, interquartile range. Error bars represent IQR.

- 4 of the 32 attacks involving the larynx (12.5%) were treated with a second administration of sebetralstat within 12 hours and 3 (9.4%) were treated with conventional treatment within 12 hours; the time of conventional treatment administration was not recorded for 1 attack
 - Conventional treatment was administered after a single administration of sebetralstat in 2 attacks; 1 participant reported administering conventional on-demand treatment 1 minute after sebetralstat administration (PGI-S at the time of treatment was rated as very severe)
 - For 1 attack, conventional treatment was administered after 2 administrations of sebetralstat, 11.7 hours after the first administration of sebetralstat
- Most of the attacks (96%) affecting the larynx which achieved beginning of symptom relief did so without an additional administration of sebetralstat (**Figure 2**)

Figure 2. Proportion of Attacks Achieving Beginning of Symptom Relief Prior to or Without an Additional Administration of Sebetralstat



^aProportion of attacks reaching the endpoint within 12 hours.

Conclusions

- Sebetralstat was well-tolerated for attacks involving the larynx
 - No participants reported trouble swallowing sebetralstat
- Oral sebetralstat enabled early treatment (median 11.5 minutes) and resulted in early symptom relief (median 1.29 hours)
- A second administration of sebetralstat was used in 12.5% of attacks; conventional treatment was used in 9.4%
- Most of the attacks (96%) involving the larynx that achieved beginning of symptom relief did so without an additional administration of sebetralstat
- An oral on-demand therapy may be of interest in Japan as it has the potential to reduce use of emergency medical resources for treatment of laryngeal attacks

References

- Bork K et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:40.
- Bork K et al. *J Emer Med*. 2015;50:567-580.
- Zuraw BL. *N Engl J Med*. 2008;359:1027-1036
- Bork K et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:692-697
- Gower RG, Wilber M. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:100.
- Maurer M et al. *PLoS One*. 2013;8:e53773.
- Mendivil J et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:94.
- Yamamoto B et al. *IRDR*. 2022;12(1):35-44.
- Christiansen S et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 (in press).
- Maurer M et al. *Allergy*. 2022;77:1061-1990.

Acknowledgments

Medical writing assistance was provided under the direction of the authors by Richard W. Davis IV, PhD, of ApotheCom, San Francisco, CA, USA, and was funded by KalVista Pharmaceuticals.

Contact Information

Contact the author at nnomata@med.showa-u.ac.jp for questions or comments.



Please scan this QR code to view this poster after the presentation.

遺伝性血管性浮腫の喉頭浮腫発作のオンデマンド治療における Sebetralstat の有効性：KONFIDENT-S の中間解析

P8-4

猪又 直子,¹ 福永 淳,² Jonathan A. Bernstein,³ Emel Aygören-Pürsün,⁴ Vesna Grivcheva-Panovska,⁵ Inmaculada Martinez-Saguer,⁶ James Hao,⁷ Michael D. Smith,⁷ Paul K. Audhya,⁷ Henriette Farkas⁸

¹ 昭和医科大学;² 大阪医科大学;

³University of Cincinnati College of Medicine and Bernstein Clinical Research Center, Cincinnati, OH, USA; ⁴University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany;

⁵University Clinic of Dermatology, School of Medicine, University Saints Cyril and Methodius, Skopje, North Macedonia; ⁶HZRM Haemophilia Center Rhein Main, Frankfurt, Germany;

⁷KalVista Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA; ⁸Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary

背景

- 喉頭浮腫発作はすべての腫脹発作の約 1 ～ 3% を占めるが、C1 インヒビター欠損症による遺伝性血管性浮腫 (HAE-C1INH) 1 型又は 2 型に罹患している患者の 50% 超が少なくとも生涯に 1 回は喉頭浮腫発作を経験する¹⁻³
- これらの発作は、適切なオンデマンド治療を直ちに実施しなければ致死的となるおそれがある¹⁻³
 - 過去に報告された症例シリーズでは、喉頭浮腫発作が 10 分未満で致死的となることはまれであったが、致死的な喉頭浮腫発作 32 件中 4 件 (11%) が 20 分以内に死亡した⁴
- HAE-C1INH 発作のオンデマンド治療として現在承認されている治療法は、非経口で投与しなければならない。非経口投与の治療負担は、治療の遅延や保留に関連している⁵⁻⁷
- 日本の HAE 患者は、緊急処置やサービスを含む医療資源の利用率が高いことが報告されており、身体的及び心理社会的負担などの HAE 疾患の負担は、頻回の来院に関連していた⁸
- 米国で HAE に罹患している患者を対象とした最近の調査では、喉頭や舌に及ぶ発作の平均治療時間は 2.5 時間であり、回答者の 25% は待ち時間が 5 時間以上と報告した⁹
- 治療中の経口血漿カリクレイン阻害剤であるセベトラルスタットは、早期治療を推奨するガイドラインと整合させるようデザインされた、進行中の 2 年間、多施設共同、非盲検継続、KONFIDENT-S 試験 (NCT 05505916、EudraCT：2021-001176-42) において、HAE 発作に対するオンデマンド治療として検討されている¹⁰

目的

- KONFIDENT-S 試験の中間解析の目的は、HAE の喉頭浮腫発作に対するオンデマンド治療としてのセベトラルスタットの忍容性、安全性及び有効性を評価することである

方法

治験デザイン

- HAE-C1INH の成人 (18 歳以上) 及び青年 (12 以上 18 歳未満) で、3 ヶ月以内に 2 回以上の発作が確認された者、又は KONFIDENT の第 III 相試験を完了した者を適格とした
 - 長期予防 (LTP) を受ける被験者は治験直前の 3 ヶ月間以上及び治験中、用量及びレジメンが安定していなければならなかった
- HAE に対する EAACI/WAO 治療ガイドラインの推奨事項に従い、¹⁰ 被験者に発作発現後できるだけ早く自己投与 (セベトラルスタット 600 mg) するよう指示した
 - セベトラルスタットの初回投与後に喉頭浮腫発作症状が悪化した場合、従来のオンデマンド治療を直ちに実施するよう被験者に指示した
- 有効性の評価項目は以下のとおりであった。
 - 12 時間以内の症状緩和開始までの時間 (変化に関する患者の全般的印象度が少なくとも「やや改善した」と評価された時点が連続 2 回以上)
 - 12 時間以内の発作重症度の低下までの時間 (患者による重症度の全般的印象度評価 [PGI-S] が 1 レベル以上低下した時点が連続 2 回以上)
 - 24 時間以内の完全に発作がするまでの時間 (PGI-S が「なし」と評価)
- 解析許容期間の終了時点で従来の治療を打ち切った

結果

被験者の特性

- 2022 年 10 月 21 日から 2024 年 9 月 14 日 (データカットオフ日) までに、134 例が 1706 回の発作をセベトラルスタット 600 mg で治療した (表 1)
 - これら 1706 回の発作のうち 32 回 (1.9%) が喉頭浮腫発作であった (表 2)
 - 喉頭浮腫発作の場合、発作発現から治療までの時間の中央値は 11.5 分 (IQR：1.0 ～ 34.0) であった

表 1. 被験者の人口統計学的特性

	全被験者 N=134	喉頭浮腫発作を 発現した被験者 n=16
年齢、中央値 (IQR)、歳	35.0 (21.0～49.0)	44.5 (29.5～59.5)
年齢群、n (%)		
12歳以上18歳未満	23 (17.2)	2 (12.5)
18歳以上65歳未満	107 (79.9)	13 (81.3)
65歳以上	4 (3.0)	1 (6.3)
性別、女性、n (%)	87 (64.9)	10 (62.5)
人種、n (%)		
白人	99 (73.9)	13 (81.3)
アジア人	17 (12.7)	2 (12.5)
その他又は複数	11 (8.2)	–
報告なし	7 (5.2)	1 (6.3)
BMI、中央値 (IQR)、kg/m ²	25.4 (22.3～30.6)	29.6 (26.4～32.2)
HAE-C1INH の型、n (%)		
1型	125 (93.3)	16 (100)
2型	9 (6.7)	–
現在の治療レジメン、n (%)		
オンデマンドのみ	99 (73.9)	9 (56.3)
LTP + オンデマンド	35 (26.1) ^a	7 (43.8)

BMI：体格指数、HAE-C1INH：C1 インヒビター欠損症による遺伝性血管性浮腫 1 型又は 2 型、IQR：四分位範囲、LTP：長期予防、N/n：被験者数
^aLTP を使用した 35 例のうち、29 例 (21.6%) がカリクレイン阻害剤 (ベロトラルスタット又はラナデルマフ) を使用し、6 例 (4.5%) が C1INH 補充を使用した。

表 2. ベースラインの発作特性

	セベトラルスタットを 投与したすべての発作 N=1706	セベトラルスタットを 投与した喉頭浮腫発作 n=32
ベースラインの PGI-S 分類、 ^a n (%)		
軽度 ^b	618 (36.2)	8 (25.0)
中等度	685 (40.2)	15 (46.9)
重度/非常に重度	330 (19.3)	9 (28.1)

発作発現から治験薬投与までの 時間、中央値 (IQR)、分	10.0 (1.0～68.5)	11.5 (1.0～34.0)
----------------------------------	-----------------	-----------------

IQR：四分位範囲、N/n：発作回数、PGI-S：患者による重症度の全般的印象度評価
^a欠測：全発作中 n (%) = 73 (4.3)。
^b全発作のうち「なし」と評価された発作 29 件 (1.7%) を含む、また、セベトラルスタットを投与した喉頭浮腫発作のうち「なし」と評価された発作 1 件 (3.1%) を含む。

忍容性及び安全性

- 喉頭浮腫発作中にセベトラルスタットの嚥下困難を報告した被験者はいなかった
- セベトラルスタットによる喉頭浮腫発作を治療した 7 例に、投与後に発現した有害事象 (TEAE) が認められた (表 3)
- 以下の 2 件の TEAE は治験薬と関連ありと判断された：グレード 2 の悪心及びグレード 2 の嘔吐が各 1 件同一患者に発現し、喉頭及び腹部に及ぶ発作が発現した
- 青年 1 例に発現した 2 件の TEAE である「HAE の喉頭浮腫発作」は入院 (予防) に至ったが、治験薬投与と関連なしと判断された。いずれの場合も、発作は従来の治療法で治療された

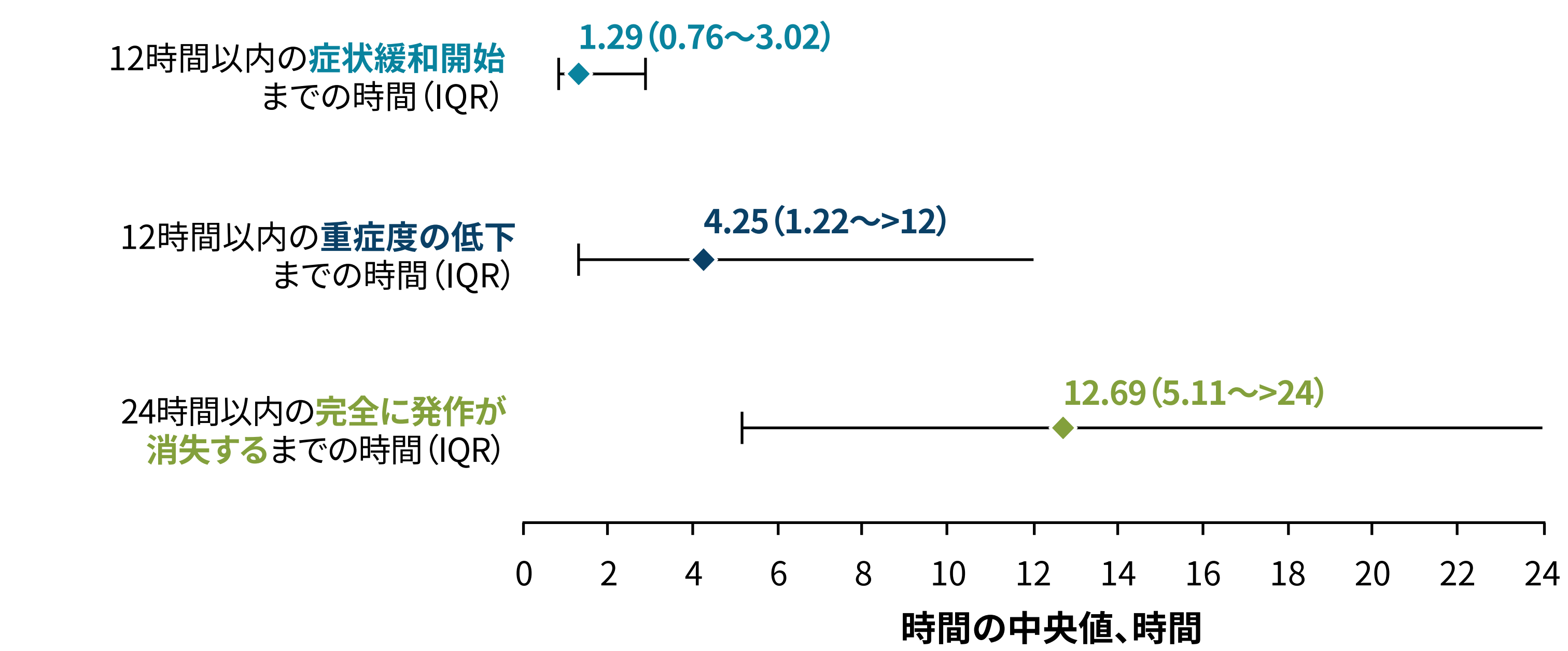
表 3. 安全性

TEAE、n (%)	喉頭浮腫発作を 治療した被験者 n=16
TEAE 治験薬投与と関連あり	7 (43.8) 1 (6.3)
重篤な TEAE 治験薬投与と関連あり	2 (12.5) ^a 0
重度の TEAE 治験薬投与と関連あり	3 (18.8) 0
永続的な中止に至った TEAE	1 (6.3)
死亡に至った TEAE	0
治験薬投与と関連のある TEAE	
胃腸障害	
悪心	1 (6.3) ^b
嘔吐	1 (6.3) ^b

n：被験者数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
^a重篤な TEAE は、1 例に発現したグレード 3 のウイルス性髄膜炎 1 件及び 1 例に発現した HAE の喉頭浮腫発作 2 件であった。
^bグレード 2 の悪心及び嘔吐は同じ被験者に発現した。

有効性

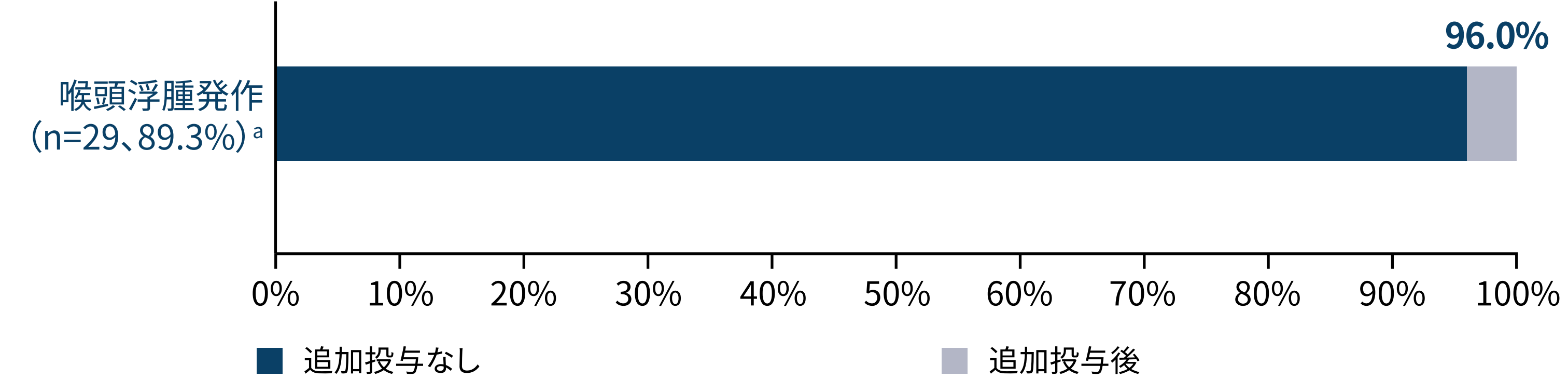
図 1. 有効性評価項目



IQR：四分位範囲
エラーバーは IQR を表す。

- 32 件の喉頭浮腫発作のうち 4 件 (12.5%) は 12 時間以内に 2 回目のセベトラルスタット投与を受け、3 件 (9.4%) は 12 時間以内に従来の治療を受けた。1 件の発作について従来の治療の実施時刻は記録されなかった
- 2 件の発作で、セベトラルスタットの単回投与後に従来の治療が実施された。1 例は、セベトラルスタット投与の 1 分後に従来のオンデマンド治療を実施したと報告した (治療時の PGI-S は極めて重度と評価された)
- 1 件の発作で、セベトラルスタットの 2 回の投与後 (セベトラルスタットの初回投与から 11.7 時間後) に従来の治療を実施した
- 喉頭浮腫発作のほとんど (96%) は、セベトラルスタットの追加投与なしで症状緩和開始までの時間を短縮した (図 2)

図 2. セベトラルスタットの追加投与前に又は追加投与なしで症状緩和開始までの時間を短縮した喉頭浮腫発作の割合



^a12 時間以内に評価項目に到達した発作の割合。

結論

- セベトラルスタットは喉頭浮腫発作に対して良好な忍容性を示した
 - セベトラルスタットの嚥下困難は報告されなかった
- 経口セベトラルスタットにより早期治療が可能となり (中央値 11.5 分)、早期の症状緩和に至った (中央値 1.29 時間)
- 喉頭浮腫発作の 12.5% にセベトラルスタットの 2 回目の投与が実施され、9.4% に従来の治療が実施された
- 喉頭浮腫発作のほとんど (96%) は、セベトラルスタットの追加投与なしで症状緩和開始までの時間を短縮した
- 経口オンデマンド治療は喉頭浮腫発作の治療のための緊急医療資源の利用を減らす手段の一つとなる可能性がある

参考文献

- Bork K et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:40.
- Bork K et al. *J Emer Med*. 2015;50:567-580.
- Zuraw BL. *N Engl J Med*. 2008;359:1027-1036
- Bork K et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:692-697
- Gower RG, Wilber M. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:100.
- Maurer M et al. *PLoS One*. 2013;8:e53773.
- Mendivil J et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:94.
- Yamamoto B et al. *IRDR*. 2022;12(1):35-44.
- Christiansen S et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 (in press).
- Maurer M et al. *Allergy*. 2022;77:1061-1990.

謝辞

メディカルライティングについて、ApotheCom (米国カリフォルニア州サンフランシスコ) の Richard W. Davis IV, PhD が著者の監修下でご支援いただき、KalVista Pharmaceuticals から資金の提供を受けました。

連絡先情報

著者への質問又はコメントは ninomata@med.showa-u.ac.jp にご連絡ください。



プレゼンテーションの後、この QR コードをスキャンして本ポスターを閲覧してください。