

Impact of Oral Sebetralstat on Anxiety Associated with Hereditary Angioedema Attacks in the Phase 3 KONFIDENT Trial

P2-2

[Yuko Watanabe](#),¹ Michihiro Hide,² Danny M. Cohn,³ Henriette Farkas,⁴ William R. Lumry,⁵ Marc A. Riedl,⁶ James Hao,⁷ Michael D. Smith,⁷ Paul K. Audhya,⁷ Emel Aygören-Pürsün⁸

¹Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan; ²Hiroshima City Hospital Organization, Hiroshima, Japan;

³Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands;

⁴Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary;

⁵AARA Research Center, Dallas, TX, USA; ⁶University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA;

⁷KalVista Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA; ⁸University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany

Background

- People living with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (HAE-C1INH) experience unpredictable, painful, and potentially life-threatening attacks that are associated with substantial psychological burden^{1,3}
- In Japan, HAE is associated with a high disease burden and considerable impact on health-related quality of life, including anxiety, fatigue, and depression^{4,5}
- All currently approved on-demand treatments must be administered parenterally⁶⁻⁹
 - Due in part to anxiety associated with parenteral treatments, including injection-site reactions or fear of needles, people living with HAE-C1INH reported delaying or withholding their on-demand treatment¹⁰
- Sebetralstat, an investigational oral plasma kallikrein inhibitor for on-demand treatment of HAE attacks, met primary and key secondary endpoints in the phase 3, randomised, double-blind, placebo controlled KONFIDENT (NCT05259917) trial and was well tolerated¹¹

Objective

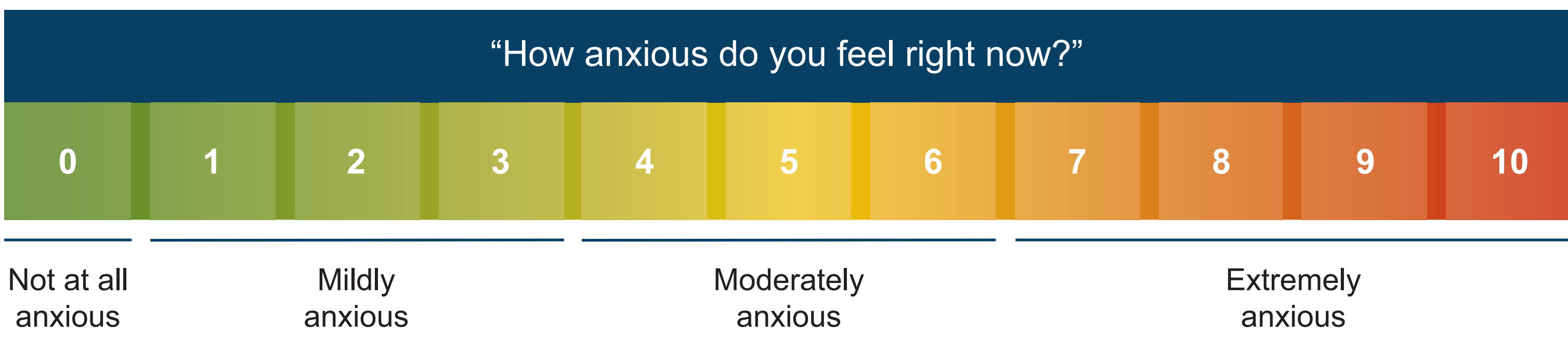
- This analysis assessed whether orally-administered sebetralstat could reduce anxiety due to HAE attacks as compared with placebo

Methods

Trial Design

- In KONFIDENT, participants with HAE-C1INH (≥12 years old) were randomised to 1 of 6 sequences to treat ≤3 attacks with oral sebetralstat 300 mg, 600 mg, or placebo
 - Participants reported the baseline attack severity at attack onset using the Patient Global Impression of Severity (PGI-S) scale, ranging from “None” to “Very Severe”
- Participants completed a Modified Generalized Anxiety Numeric Rating Scale (GA-NRS; “How anxious do you feel right now?”) from 0 (not at all anxious) to 10 (extremely anxious) at attack onset and for 24 hours after to record levels of anxiety (**Figure 1**)

Figure 1. GA-NRS Scale

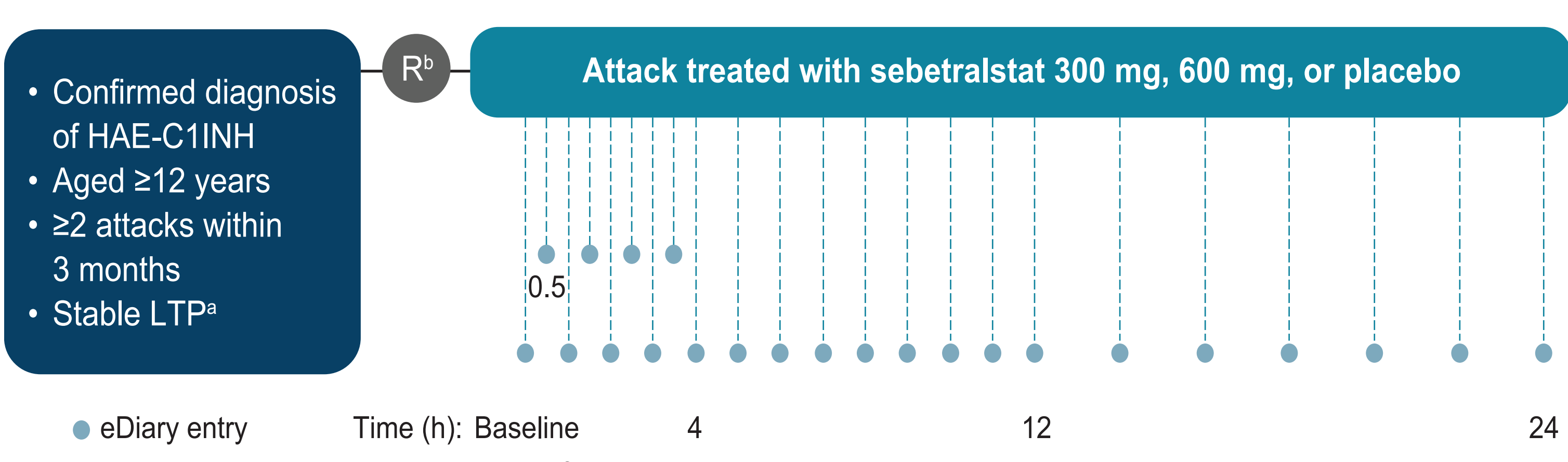


Prespecified Exploratory Endpoints

- Cumulative GA-NRS score, calculated as the area under the curve over 12 hours (AUC₀₋₁₂) or 24 hours (AUC₀₋₂₄) from administration
- Least squares mean change from baseline at 4 hours post-baseline and 12 hours post-baseline (**Figure 2**)
- Time to reductions of ≥2 points in GA-NRS score with a baseline GA-NRS score of ≥2

Figure 2. Anxiety Assessments

KONFIDENT (NCT05259917): Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial



HAE-C1INH, hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; LTP, long-term prophylaxis; R, randomisation.

In KONFIDENT 7, Japanese participants treated 17 attacks with sebetralstat or placebo.

*Participants receiving LTP were required to be on a stable dose for ≥3 months prior to screening.

†Participants were randomised 1:1:1:1:1:1 to a treatment sequence using a permuted block method, stratified by the use of LTP at enrolment.

Statistical Considerations

- Outcomes were assessed in all attacks and attacks rated moderately-to-extremely anxious (baseline GA-NRS score of 4-10)
- Pearson correlation was used to determine the coefficients between GA-NRS rating at baseline and baseline demographics and attack characteristics
- Cohen's kappa analysis was used to determine the agreement between time to ≥2-point reduction in GA-NRS rating and time to beginning of symptom relief

Results

Table 1. Participant Demographics and Disease Characteristics

	All participants ^a N=110
Age, median, years (IQR)	39.5 (25.0-49.0)
Sex, female, n (%)	66 (60.0)
Race, n (%)	
White	92 (83.6)
Asian	10 (9.1)
Black or African American	1 (0.9)
Other or not reported	7 (6.4)
Time since HAE diagnosis, median, years (IQR)	12 (7-22)
Medical history of anxiety, n (%)	8 (7.3)
Current treatment regimen, n (%)	
On-demand only	86 (78.2)
On-demand + LTP ^b	24 (21.8)

HAE, hereditary angioedema; IQR, interquartile range; LTP, long-term prophylaxis; N/n, number of participants.

In KONFIDENT 7, Japanese participants treated 17 attacks with sebetralstat or placebo.

*Participants were required to be on a stable dose for ≥3 months prior to screening.

†Of the 24 participants receiving LTP, 10 (42%) received berotralstat, 8 (33%) received lanadelumab, and 7 (29%) received C1INH.

Table 2. Attack Characteristics

	All attacks N=264	Attacks rated moderately-to-extremely anxious n=115 (46%) ^a
Baseline PGI-S category, n (%) ^b		
Mild ^c	115 (43.6)	38 (33.0)
Moderate	102 (38.6)	47 (40.9)
Severe/very severe	45 (17.0)	30 (26.1)
Baseline pooled attack location, n (%) ^{b,d,e}		
Mucosal	120 (45.5)	61 (53.0)
Larynx/throat	8 (3.0)	4 (3.5)
Subcutaneous	142 (53.8)	86 (74.8)
Time from onset of attack to first administration, median, minutes (IQR)	41 (6-140)	45 (6-155)
Baseline GA-NRS category, n (%) ^f		
Not at all anxious (0)	53 (20.1)	N/A
Mildly anxious (1-3)	93 (35.2)	N/A
Moderately anxious (4-6)	65 (24.6)	65 (56.5)
Extremely anxious (7-10)	50 (18.9)	50 (43.5)

GA-NRS, Generalized Anxiety Numeric Rating Scale; IQR, interquartile range; N/A, not applicable; N/n, number of attacks; PGI-S, Patient Global Impression of Severity.

^aOut of 250 attacks with GA-NRS ratings at baseline.

^bBaseline PGI-S rating and baseline location are missing for 2 attacks in the sebetralstat 300-mg group.

^cIncludes 2 attacks in the placebo group with a baseline PGI-S category of “None.” 1 of these attacks was in the moderate-to-severe anxiety subgroup.

^dAmong mucosal attacks, 8 involved the larynx; 2 attacks in the sebetralstat 300-mg group, 2 attacks in the sebetralstat 600-mg group, and 4 attacks in the placebo group.

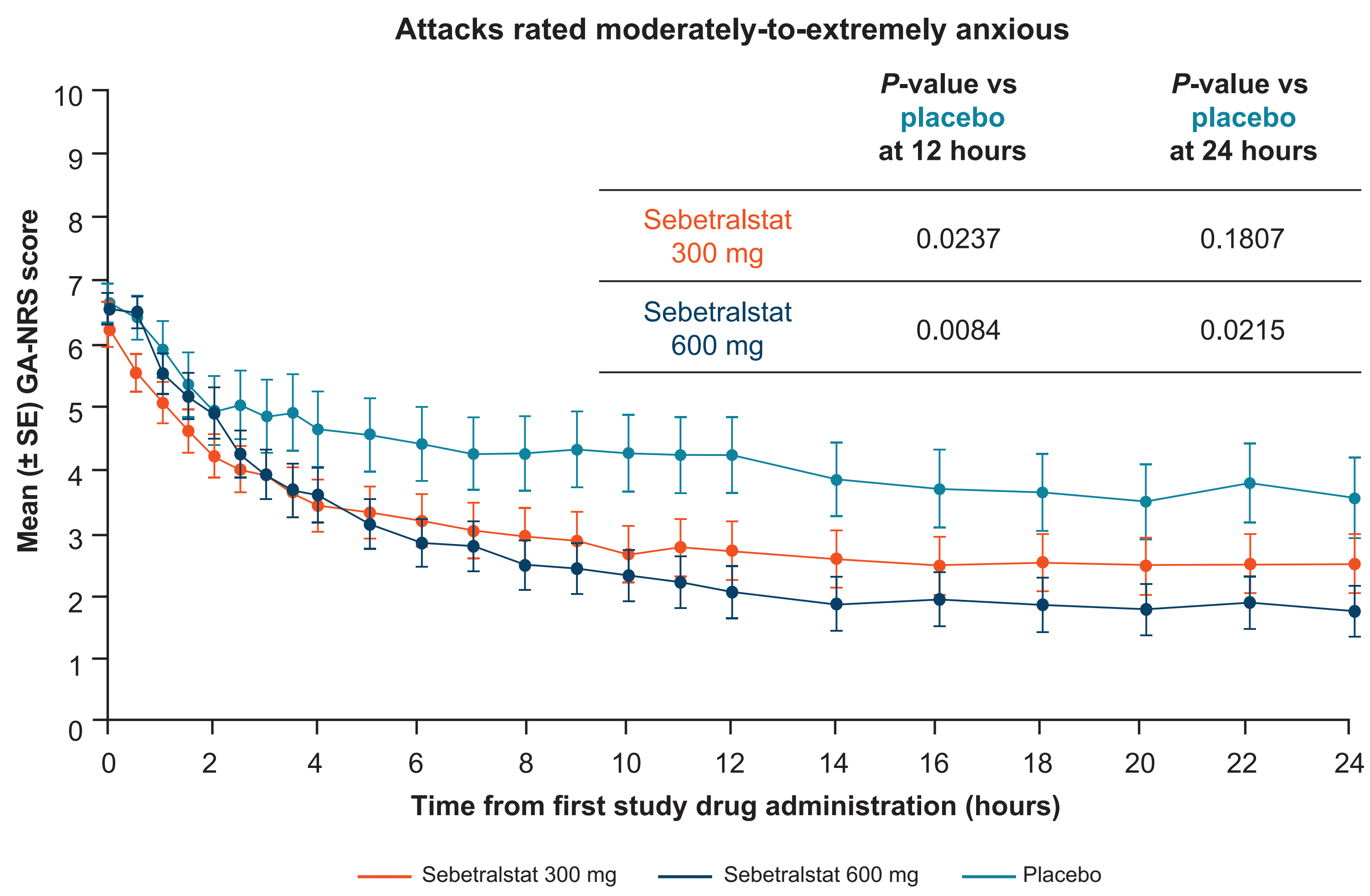
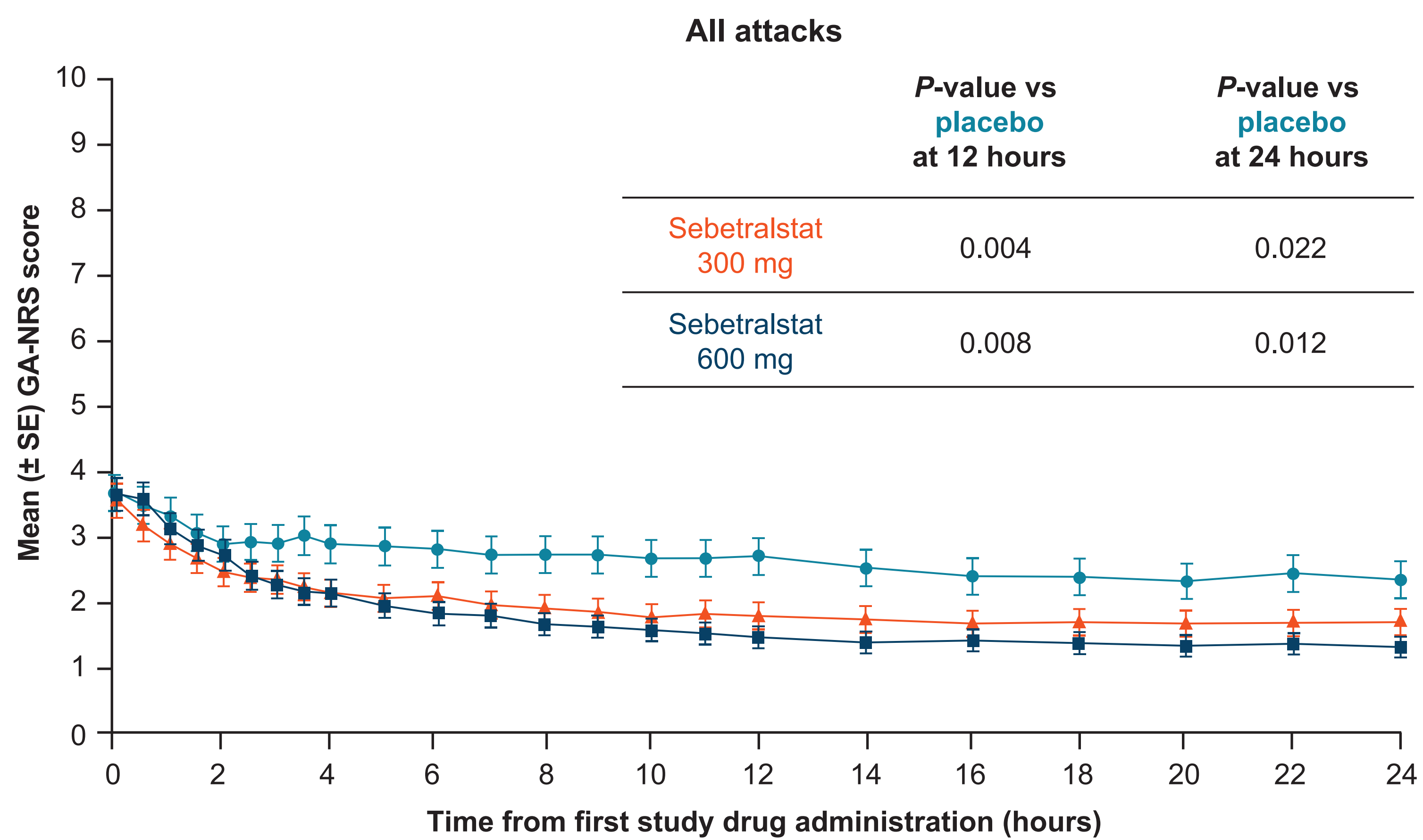
^eParticipants with multiple attack locations are counted once in each reported location.

^fBaseline GA-NRS score was missing for 3 (1.1%) attacks.

Results (continued)

- 115 (46%) attacks were rated moderately-to-extremely anxious
 - 39 of these attacks were treated with sebetralstat 300 mg, 40 were treated with sebetralstat 600 mg, and 36 were treated with placebo
- Among baseline variables, severity of the attack ($P=0.0030$ for moderate and $P<0.0001$ for severe/very severe versus none/mild), time since HAE diagnosis ($P=0.0014$ for shorter versus longer time), and sex ($P=0.0034$ for female versus male) were correlated with baseline anxiety

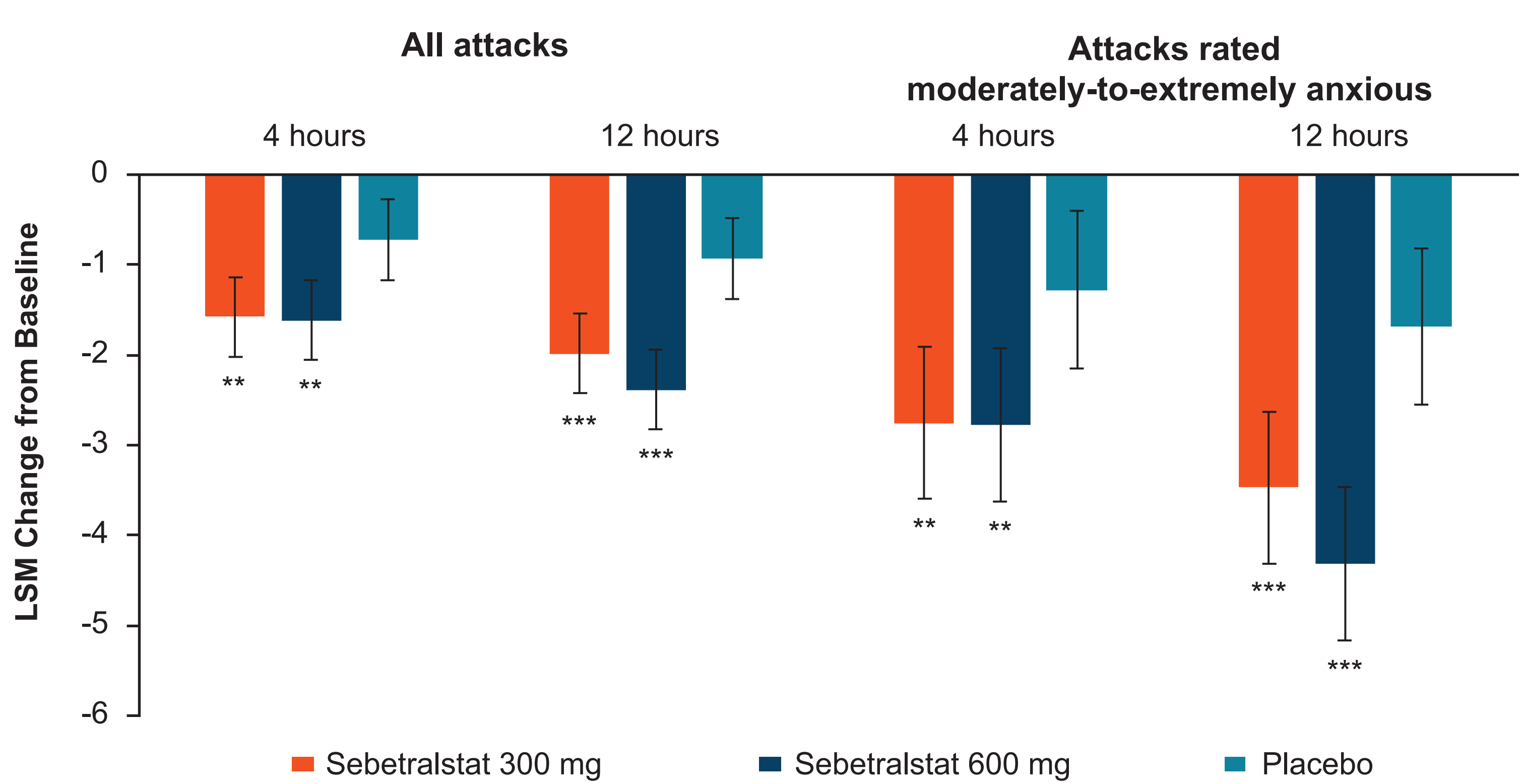
Figure 3. Changes in Anxiety over Time with Sebetralstat 300 mg, Sebetralstat 600 mg, or Placebo



GA-NRS, Generalized Anxiety Numeric Rating Scale; SE, standard error.

- AUC₀₋₁₂ and AUC₀₋₂₄ were significantly reduced with either dose of sebetralstat compared with placebo (**Figure 3**)

Figure 4. Least Squares Mean Change from Baseline in GA-NRS by Treatment



* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

LSM, least squares mean.

Correlation of Reduced Anxiety with Time to Beginning of Symptom Relief

- Participants who had attacks achieving beginning of symptom relief earlier (within 12 hours) had a better chance to reach meaningful reductions in anxiety (≥2 points)
 - Cohen's kappa was 0.47 (moderate correlation)

Conclusions

- In the phase 3 KONFIDENT trial, >40% of participants rated their anxiety as moderate to extreme at the time of treatment
- Greater baseline anxiety was most associated with greater attack severity
- Sebetralstat significantly reduced anxiety compared with placebo, especially in attacks rated moderately-to-extremely anxious
- Earlier times to beginning of symptom relief were associated with greater reductions in anxiety
- An oral on-demand treatment option may enable faster treatment and reduce anxiety levels of people living with HAE in Japan

References

- Lumry WR et al. *Allergy*. 2021;76(4):1188-1198.
- Hews-Girard J et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):61.
- US Food and Drug Administration. The Voice of the Patient. Silver Spring, MD. Public Meeting: September 25, 2017. Report Date: May 2018. <https://www.fda.gov/media/113509/download>. Accessed October 27, 2022.
- Yamamoto B et al. *IRDR*. 2023;12(1):35-44.
- Hide M et al. *J Dermatol*. 2025;52:256-269.
- Firazyr 30 mg solution for injection in pre-filled syringe. Summary of product characteristics. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland; 2022.
- Cinryze 500 IU powder and solvent for solution for injection. Summary of product characteristics. Takeda Manufacturing AG; 2022.
- Ruconest 2100 units powder for solution for injection. Summary of product characteristics. Pharming Group NV; 2014.
- Beriner 500 IU powder and solvent for injection/infusion. Summary of product characteristics. CSL Behring GmbH Germany; 2021.
- Betschel SD et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20:43.
- Riedl M et al. *New Engl J Med*. 2024;391(1):32-43.



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

KONFIDENT 第3相試験における遺伝性血管性浮腫発作に伴う不安に対する経口セベトラルスタットの影響

渡邊 裕子、¹ 秀 道広、² Danny M. Cohn、³ Henriette Farkas、⁴ William R. Lumry、⁵ Marc A. Riedl、⁶ James Hao、⁷ Michael D. Smith、⁷ Paul K. Audhya、⁷ Emel Aygören-Pürsün⁸

¹ 横浜市立大学大学院医学研究科 免疫病態皮膚科学；² 広島市立病院機構；
³ Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands；
⁴ Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary；
⁵ AARA Research Center, Dallas, TX, USA；⁶ University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA；
⁷ KalVista Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA；⁸ University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany

P2-2

背景

- C1 インヒビター欠損型遺伝性血管性浮腫（HAE-C1INH）患者は、予測不能かつ痛みを伴い、時に生命を脅かす発作を経験し、これにより大きな心理的負担を抱えることが知られている^{1,3}
- 日本においても、HAE は高い疾病負担を伴い、不安、倦怠感、抑うつなど、健康関連 QOL に深刻な影響を及ぼす^{4,5}
- 現在承認されているすべてのオンデマンド治療薬は非経口投与であり、注射部位反応や注射への恐怖といった要因による不安のため、HAE-C1INH 患者がオンデマンド治療を遅らせたり控えたりすることが報告されている⁶⁻¹⁰
- セベトラルスタットは、HAE 発作に対するオンデマンド治療として開発中の経口プラズマカリクレイン阻害薬であり、第3相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である KONFIDENT 試験（NCT05259917）において、主要評価項目および重要な副次評価項目を達成し、良好な忍容性を示した¹¹

目的

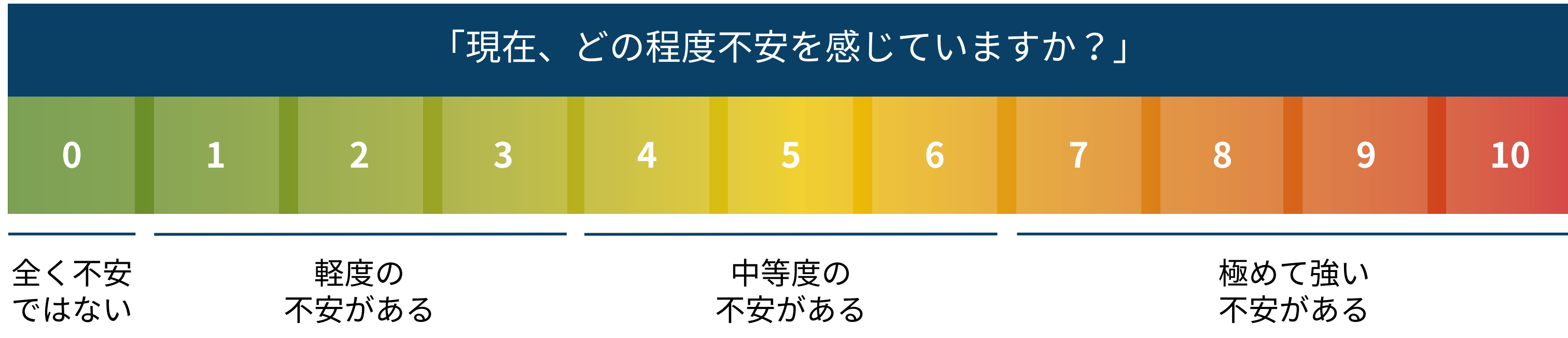
- 本解析の目的は、経口投与されたセベトラルスタットが、HAE 発作に起因する不安をプラセボと比較して軽減できるかどうかを評価することである

方法

試験デザイン

- KONFIDENT 試験では、HAE-C1INH 患者（12 歳以上）を対象に、3 回以下の発作に対してセベトラルスタット 300 mg、600 mg 又はプラセボを経口投与する 6 つの治療シーケンスのいずれかに無作為に割り付けた
 - 被験者は、患者による重症度の全般的印象度評価（PGI-S）尺度を用いて、ベースライン時の発作の重症度を「なし」から「非常に重度」の範囲で報告した
- 被験者は、発作発現時及び発作発現後 24 時間にわたり、0（全く不安ではない）から 10（極度の不安）までの全般的不安評価尺度（Generalized Anxiety Numeric Rating Scale）（GA-NRS、「現在、どの程度不安を感じていますか？」）修正版による評価を完了し、不安の程度を記録した（図 1）

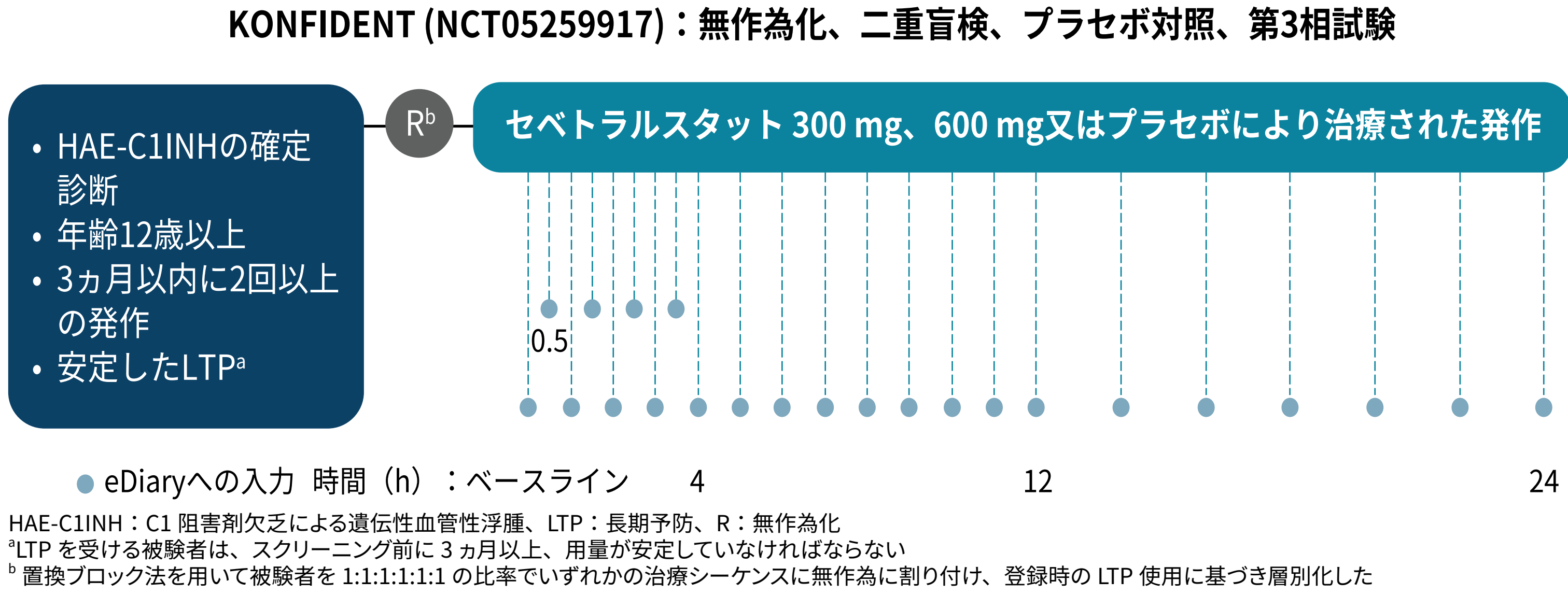
図 1. 全般的不安評価尺度（Generalized Anxiety Numeric Rating Scale）（GA-NRS）



事前に規定した探索的評価項目

- 投与後 12 時間（AUC₀₋₁₂）又は 24 時間（AUC₀₋₂₄）の血中濃度 - 時間曲線下面積として算出した GA-NRS 累積スコア
- ベースライン後 4 時間及びベースライン後 12 時間における最小二乗平均のベースラインからの変化量（図 2）
- ベースライン GA-NRS スコアが 2 以上で、GA-NRS スコアが 2 ポイント以上低下するまでの時間

図 2. 不安の評価



統計学的考察

- すべての発作及び中等度から極度の不安（ベースライン GA-NRS スコア 4 ～ 10）を伴うと評価された発作の転帰を評価した
- ピアソン相関を用いて、ベースライン時の GA-NRS 評価とベースライン時の人口統計学的特性及び発作特性との間の係数を判定した
- コーエンのカッパ係数を用いた解析により、GA-NRS 評価で 2 ポイント以上低下までの時間と症状緩和の開始までの時間との一致を判定した

結果

表 1. 被験者の人口統計学的背景及び疾患特性

	全被験者 ^a N=110
年齢、中央値、歳（IQR）	39.5（25.0 ～ 49.0）
性別、女性、n（%）	66（60.0）
人種、n（%）	
白人	92（83.6）
アジア人	10（9.1）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1（0.9）
その他又は報告なし	7（6.4）
HAE 診断からの経過期間、中央値、年（IQR）	12（7 ～ 22）
不安の病歴、n（%）	8（7.3）
現在の治療レジメン、n（%）	
オンデマンドのみ	86（78.2）
オンデマンド + LTP ^b	24（21.8）

HAE：遺伝性血管性浮腫、IQR：四分位範囲、LTP：長期予防、N/A：該当せず、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 ベースライン時の GA-NRS 評価による発作 250 件中
^b セベトラルスタット 300 mg 群の 2 回の発作について、ベースラインの PGI-S 評価及びベースライン部分が欠測
^c プラセボ群の発作 2 件を含むベースラインの PGI-S カテゴリーが「なし」、これらの発作のうち 1 件は中等度から重度の不安サブグループであった
^d 粘膜炎のうち、8 件が喉頭に発現した。内訳は、セベトラルスタット 300 mg 群で 2 件、セベトラルスタット 600 mg 群で 2 件、プラセボ群で 4 件であった
^e 喉頭の発作部位を有する被験者は、報告された部位ごとに 1 回カウントした
^f ベースライン時の GA-NRS スコアは 3 回（1.1%）の発作で欠測していた

表 2. 発作特性

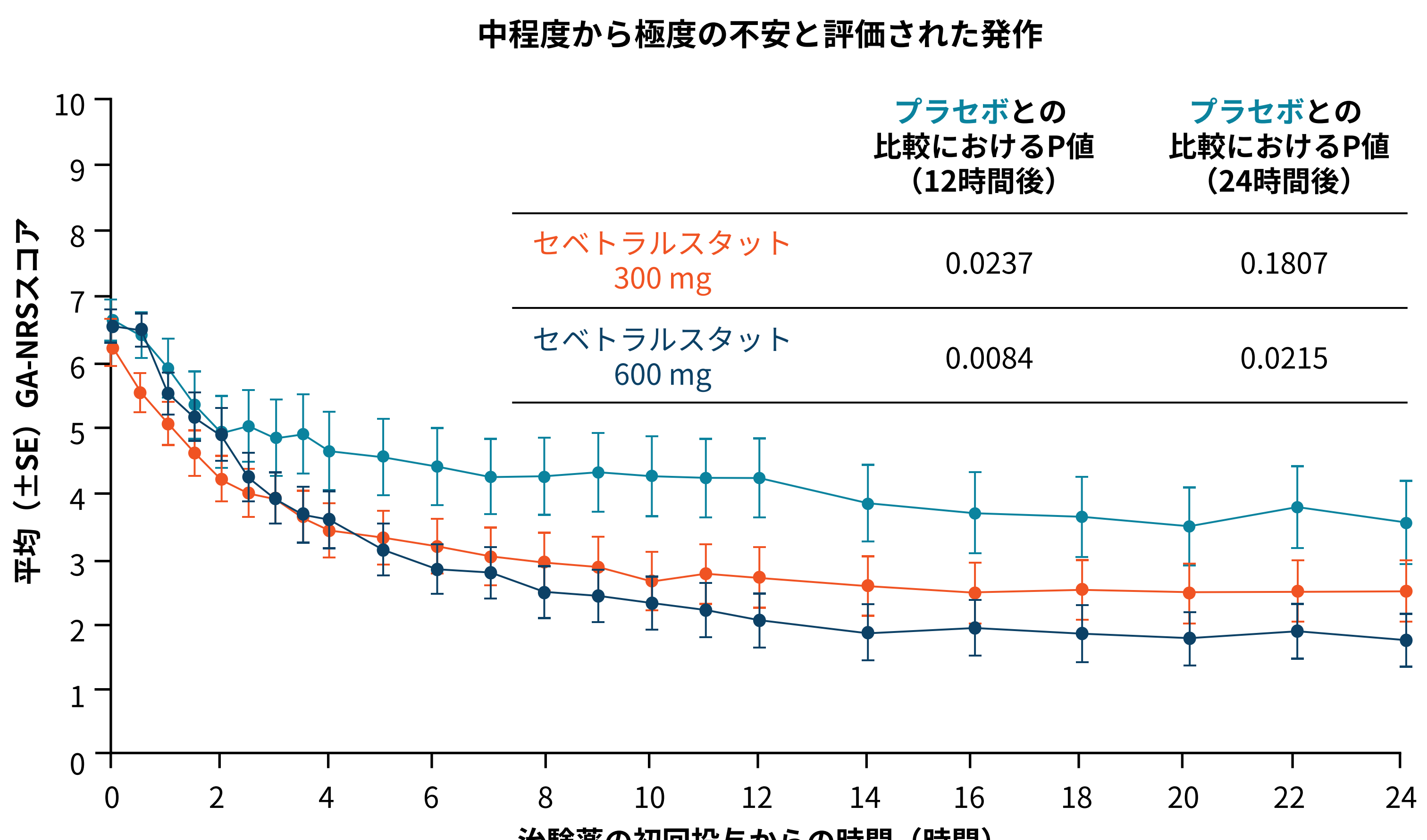
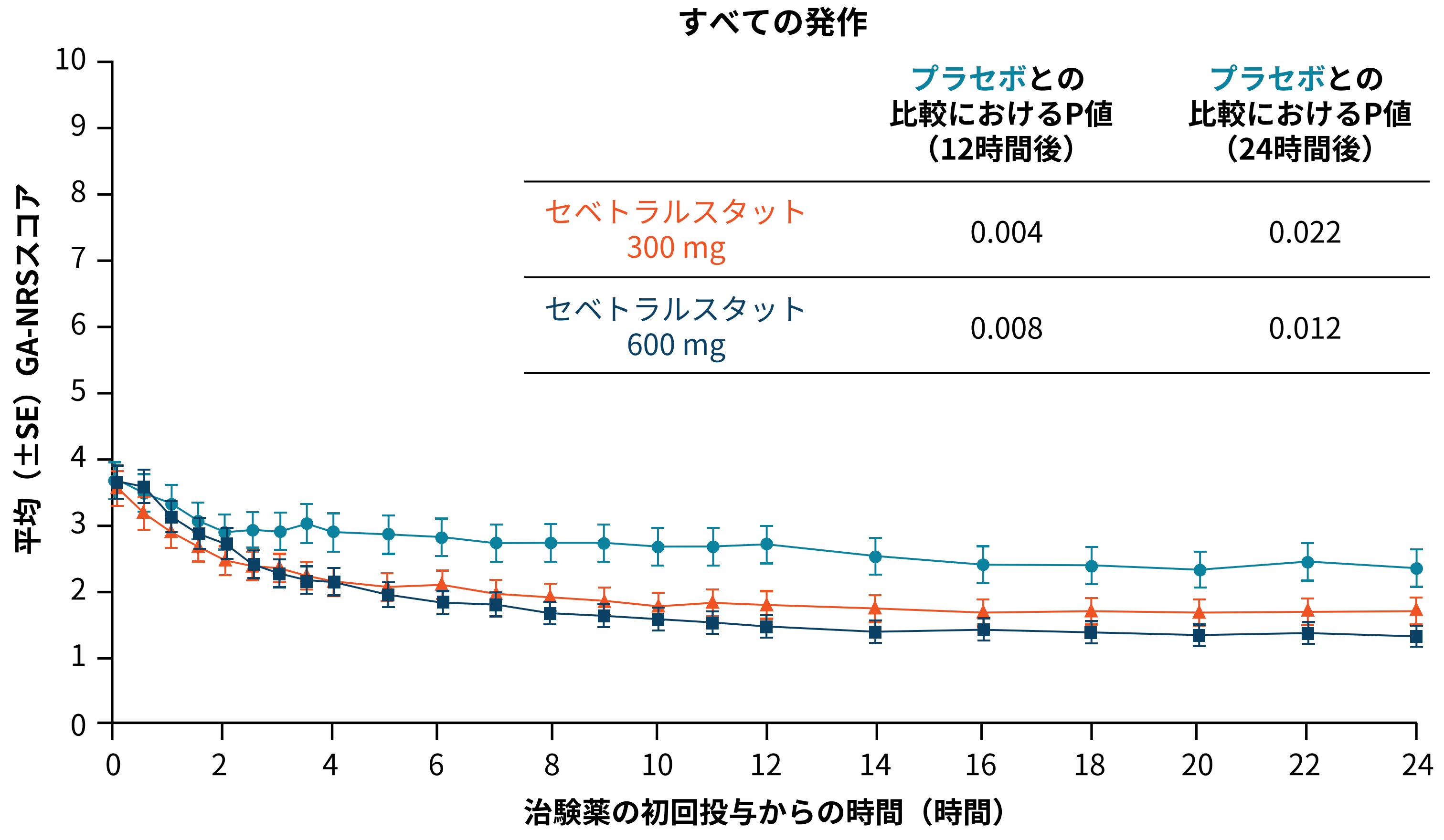
	すべての発作 N=264	中等度から極度の不安と 評価された発作 n=115（46%） ^a
ベースラインの PGI-S 分類、n（%） ^b		
軽度 ^c	115（43.6）	38（33.0）
中等度	102（38.6）	47（40.9）
重度／極めて重度	45（17.0）	30（26.1）
ベースラインのプール発作部位、n（%） ^{b,d,e}		
粘膜	120（45.5）	61（53.0）
喉頭／咽喉	8（3.0）	4（3.5）
皮下	142（53.8）	86（74.8）
発作発現から初回投与までの時間、中央値、分（IQR）	41（6 ～ 140）	45（6 ～ 155）
ベースラインの GA-NRS 分類、n（%） ^f		
全く不安ではない（0）	53（20.1）	該当なし
軽度の不安（1 ～ 3）	93（35.2）	該当なし
中等度の不安（4 ～ 6）	65（24.6）	65（56.5）
極度の不安（7 ～ 10）	50（18.9）	50（43.5）

GA-NRS：全般的不安評価尺度（Generalized Anxiety Numeric Rating Scale）、IQR：四分位範囲、N/A：該当せず、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 ベースライン時の GA-NRS 評価による発作 250 件中
^b セベトラルスタット 300 mg 群の 2 回の発作について、ベースラインの PGI-S 評価及びベースライン部分が欠測
^c プラセボ群の発作 2 件を含むベースラインの PGI-S カテゴリーが「なし」、これらの発作のうち 1 件は中等度から重度の不安サブグループであった
^d 粘膜炎のうち、8 件が喉頭に発現した。内訳は、セベトラルスタット 300 mg 群で 2 件、セベトラルスタット 600 mg 群で 2 件、プラセボ群で 4 件であった
^e 喉頭の発作部位を有する被験者は、報告された部位ごとに 1 回カウントした
^f ベースライン時の GA-NRS スコアは 3 回（1.1%）の発作で欠測していた

結果（続き）

- 115 件（46%）の発作が中等度から極度の不安を伴うと評価された
 - これらの発作のうち 39 件はセベトラルスタット 300 mg、40 件はセベトラルスタット 600 mg、36 件はプラセボの投与を受けた
- ベースライン変数のうち、発作の重症度（重度／極めて重度との比較において、中等度については $P=0.0030$ 、なし／軽度については $P<0.0001$ ）、HAE 診断からの経過期間（比較的短時間が経過していた被験者層と、比較的長時間が経過していた被験者層の比較において $P=0.0014$ ）及び性別（女性と男性の比較において $P=0.0034$ ）は、ベースライン時の不安と関連していた

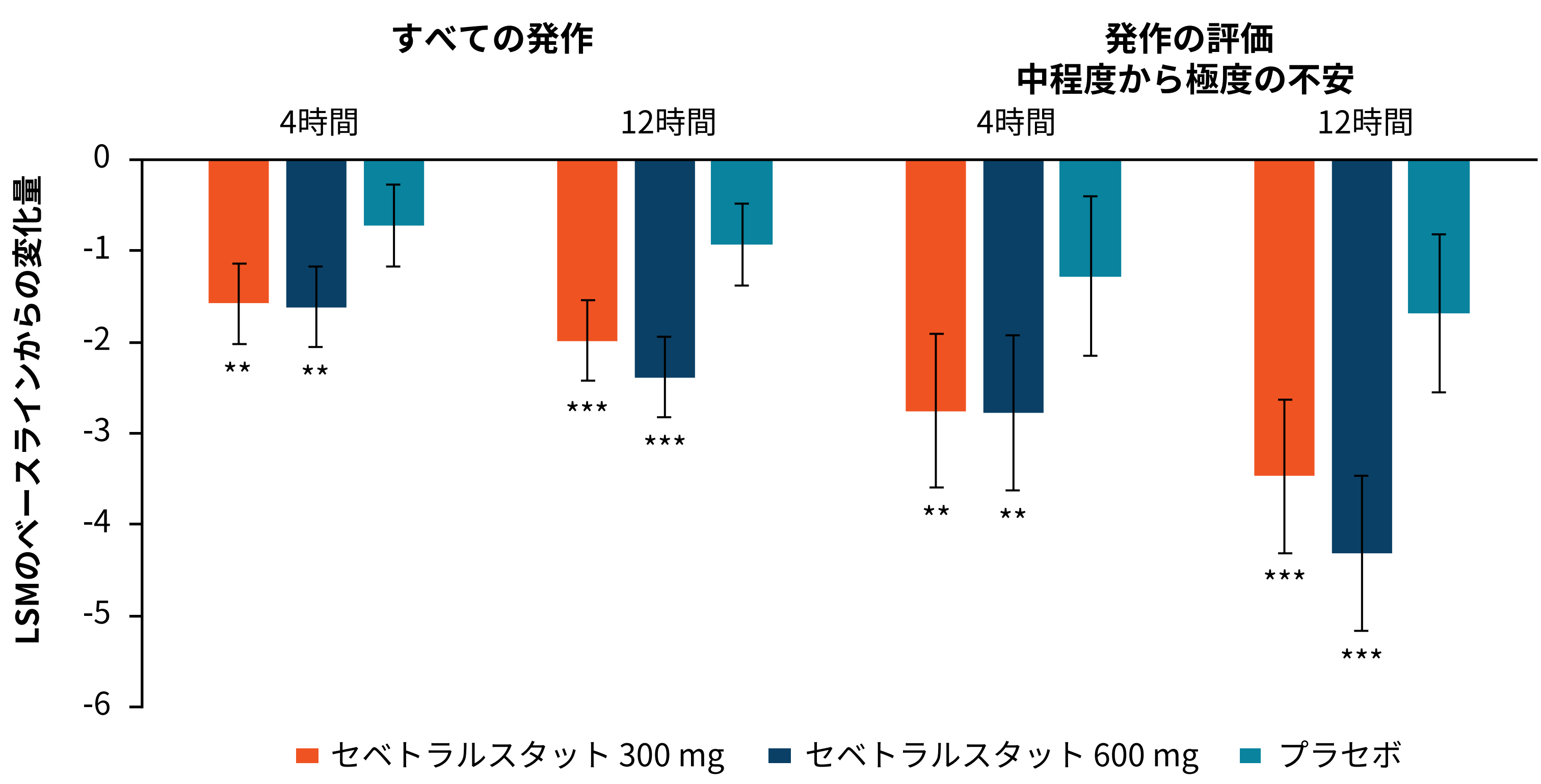
図 3. セベトラルスタット 300 mg、セベトラルスタット 600 mg 又はプラセボ投与による経時的な不安の変化



GA-NRS：全般的不安評価尺度（Generalized Anxiety Numeric Rating Scale）、SE：標準誤差

- AUC₀₋₁₂ 及び AUC₀₋₂₄ は、プラセボと比較して、いずれの用量でもセベトラルスタットで有意に減少した（図 3）

図 4. GA-NRS スコアの最小二乗平均のベースラインからの変化量（治療群別）



* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$

LSM：最小二乗平均

症状緩和開始までの期間と不安軽減の相関関係

- 早期（12 時間以内）に症状緩和を達成した発作を経験した被験者は、不安の有意な軽減を達成する可能性が高かった（2 ポイント以上）
 - コーエンのカッパ係数は 0.47（中程度の一致率）

結論：

- 第3相 KONFIDENT 試験において、治療時点で 40% 以上の発作が中等度から極度の不安を伴うと評価された
- ベースラインの不安が高いことは、発作の重症度が高いことと最も関連していた
- セベトラルスタットはプラセボと比較して不安を有意に軽減し、特に中等度から極度の不安を伴う発作において顕著な効果を示した
- 症状緩和の開始が早いほど、不安の軽減幅が大きかった
- 経口のオンデマンド治療は、迅速な治療介入を可能にし、日本における HAE 患者の不安軽減に寄与する可能性がある

参考文献

- Lumry WR et al. *Allergy*. 2021;76(4): 1188-1198
- Hews-Girard J et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):61.
- 米国食品医薬品局 The Voice of the Patient Silver Spring, MD. Public Meeting: 2017 年 9 月 25 日 報告日：2018 年 5 月 <https://www.fda.gov/media/113509/download> アクセス日：2022 年 10 月 27 日
- Yamamoto B et al. *IRDR*. 2023;12(1):35-44.
- Hide M et al. *J Dermatol*. 2025;52:256-269.
- フィラジル 30 mg 注射液、プレフィルドシリンジ入り製品特性概要 Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland; 2022
- 500 IU 粉末及び注射液用溶媒の凍結 製品特性概要 Takeda Manufacturing AG; 2022
- Ruconest 2100 単位注射液用粉末 製品特性概要 Pharming Group NV; 2014.
- Beriner 500 IU 粉末及び注射／注入用溶媒 製品特性概要 CSL Behring GmbH Germany; 2021.
- Betschel SD et al. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20:43.
- Riedl M et al. *New Engl J Med*. 2024;391(1):32-43.

謝辞

本稿のメディカルライティング支援は、著者の指導のもと、米国カリフォルニア州サンフランシスコの ApotheCom 所属 Alexandra Murphy 博士により実施され、KalVista Pharmaceuticals の資金提供を受けた。

開示

演題発表に関連し、開示すべき利益相反（COI）関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体はありません。



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。