

On-demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Sebetralstat in Adolescents: Interim Analysis from KONFIDENT-S

Inmaculada Martinez-Saguer,¹ Rand Arnaout,² Danny M. Cohn,³ Henriette Farkas,⁴ Tamar Kinaciyan,⁵ Jonathan Peter,⁶ Fotios Psarros,⁷ Petra Staubach,⁸ Andrea Zanichelli,⁹ James Hao,¹⁰ Michael D. Smith,¹⁰ Paul K. Audhya,¹⁰ Markus Magerl,¹¹ Emel Aygören-Pürsün¹²

¹HZRM Häemophilia Center Rhein Main, Frankfurt, Germany; ²King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia; ³Amsterdam UMC Location AMC, Amsterdam, Netherlands;

⁴Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary; ⁵ACARE and Hereditary Angioedema Center Vienna and Burgenland, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

⁶Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, and University of Cape Town Lung Institute, Cape Town, South Africa; ⁷Naval Hospital of Athens, Athens, Greece; ⁸University Medical Center, Mainz, Germany;

⁹IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, and University of Milan, Milan, Italy; ¹⁰KalVista Pharmaceuticals, Framingham, MA, USA; ¹¹Institute of Allergology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, and Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Berlin, Germany; ¹²University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany

Presented by Dr Maria Faßhauer (ImmunoDeficiencyCenter Leipzig [IDCL], Hospital St. Georg gGmbH, Leipzig, Germany) on behalf of the authors.

Background

- Hereditary angioedema (HAE) on-demand treatments that require parenteral administration can be challenging and often painful¹
 - These treatments may be particularly burdensome for adolescents, who may require assistance with treatment, especially if it is administered intravenously
- Due to these challenges, adolescents with HAE due to C1 inhibitor deficiency (HAE-C1INH) often delay or withhold on-demand treatment (mean time to treatment of 5.2 hours) which may result in attack progression and suboptimal outcomes¹
 - Anxiety associated with parenteral administration in adolescents is correlated with increased time to treatment¹
- Sebetralstat, an oral plasma kallikrein inhibitor, has been approved for the treatment of acute attacks in patients ≥12 years old with HAE in the United States and recently received MHRA approval in the United Kingdom^{2,3}
 - Sebetralstat continues to be assessed in a multicenter 2-year open-label extension (OLE) study (KONFIDENT-S [NCT05505916])

Objective

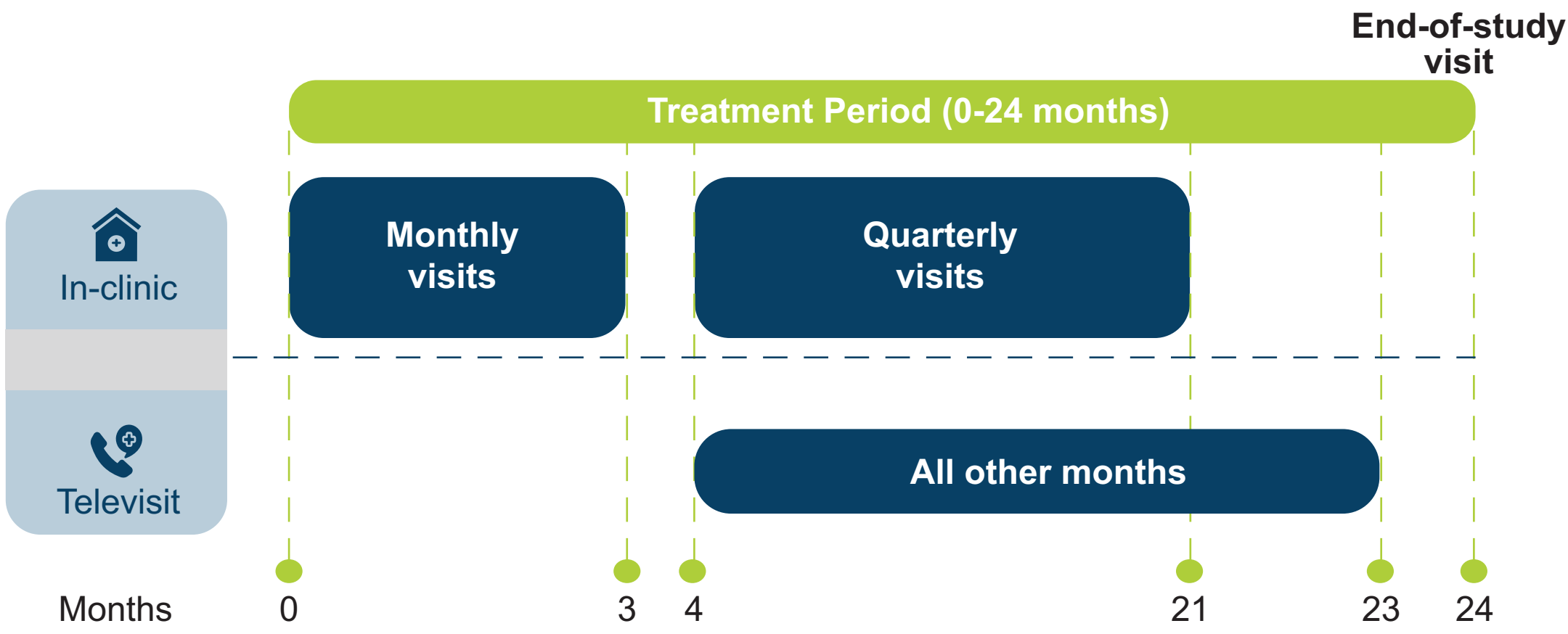
- This prespecified interim analysis of KONFIDENT-S investigated the safety and effectiveness of oral sebetralstat in adolescents with HAE-C1INH

Methods

Study Design

- Eligible participants were ≥12 years of age with HAE-C1INH and had ≥2 documented attacks within 3 months or who completed the phase 3 KONFIDENT trial⁴ (**Figure 1**)
 - Participants receiving long-term prophylaxis (LTP) were required to be on a stable dose and regimen for ≥3 months immediately before the study
- Participants self-administered sebetralstat 600 mg as early as possible after attack onset
- In this interim analysis, endpoints were assessed in participants 12-17 years old:
 - Time to beginning of symptom relief (Patient Global Impression of Change [PGI-C] 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
- Safety, assessed by adverse event monitoring

Figure 1. KONFIDENT-S Study Design



Real-world Elements to Align with HAE Treatment Guidelines

- Portable multidose packs
- No need to contact a call center or investigator before, during, or after attacks
- Consider treatment of all attacks (any severity, any location)
- Self-administer 600 mg sebetralstat as early as possible^a

^aParticipants were instructed to treat their attacks involving the larynx immediately with conventional on-demand therapy if the attack symptoms worsened after the initial sebetralstat administration.

Results

Participant and Attack Characteristics

- 23 participants experienced HAE attacks during the study period from October 21, 2022 to September 14, 2024 (data cutoff; **Table 1**)
- Adolescents treated a median of 8.0 attacks (interquartile range [IQR], 2.0-28.0 attacks; range, 1-61 attacks)

Table 1. Participant Demographics

	Adolescents n=23
Age, mean (range), years	14.6 (12-17)
Sex, female, n (%)	15 (65.2)
Race, n (%) ^a	
White	16 (69.6)
Asian	1 (4.3)
Other or Multiple	3 (13.0)
BMI, mean (range), kg/m ²	22.9 (16.2-35.6)
HAE-C1INH-Type 1, n (%)	22 (95.7)
Current treatment regimen, n (%)	
On-demand only ^b	18 (78.3)
Icatibant ^c	10 (43.5)
C1INH ^c	7 (30.4)
On-demand ^d + LTP	5 (21.7)
Targeted kallikrein-inhibiting agent ^e	5 (21.7)
Time since diagnosis, median (IQR), years	10.0 (6.0-12.7)

^aNot reported, 3 participants (13.0%).

^bUnknown, 2 participants (8.7%); includes 1 participant who used tranexamic acid as on-demand therapy.

^cIncludes 2 participants who used C1INH and/or icatibant as on-demand therapy.

^dOn-demand therapy was icatibant for 3 participants and C1INH for 2 participants.

^eLTP therapy was lanadelumab for 1 participant and berotralstat for 4 participants. IQR, interquartile range; LTP, long-term prophylaxis.

Table 2. Sebetralstat-treated Attack Characteristics

	Sebetralstat-treated Attacks n=369
Baseline pooled primary attack locations, n (%) ^a	
Mucosal	162 (43.9)
Laryngeal	8 (2.2)
Subcutaneous	198 (53.7)
Baseline PGI-S rating, n (%) ^b	
Mild ^c	97 (26.3)
Moderate	129 (35.0)
Severe/very severe	135 (36.6)

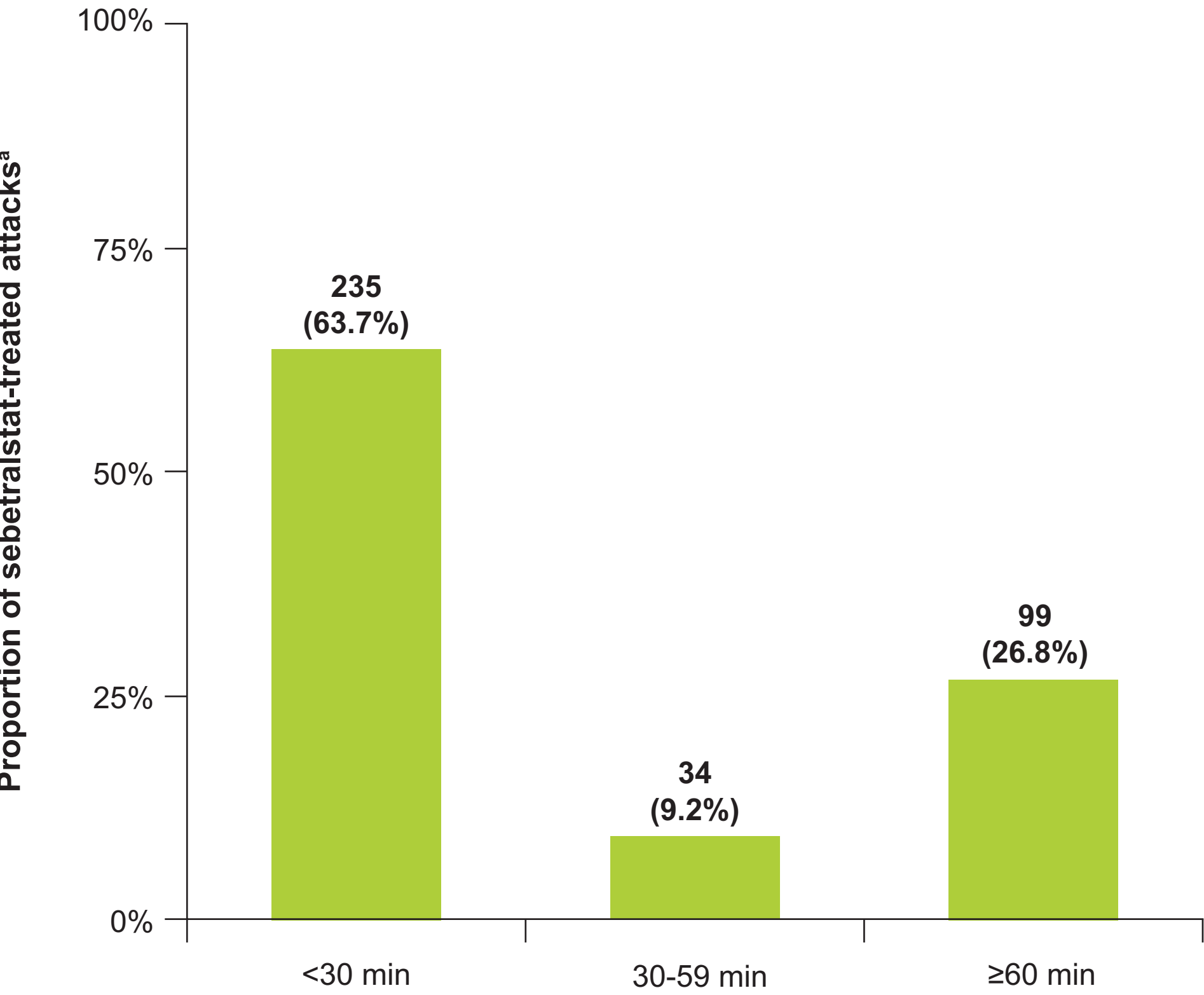
^aMissing: 9 (2.4%).

^bMissing: 8 (2.2%).

^cIncludes PGI-S rating “None”: 17 (4.6%). PGI-S, Patient Global Impression of Severity.

- The median time from attack onset to treatment was 9 minutes (IQR, 1.0-70.0 minutes; **Figure 2**)
 - 72.9% of attacks were treated in <1 hour of onset

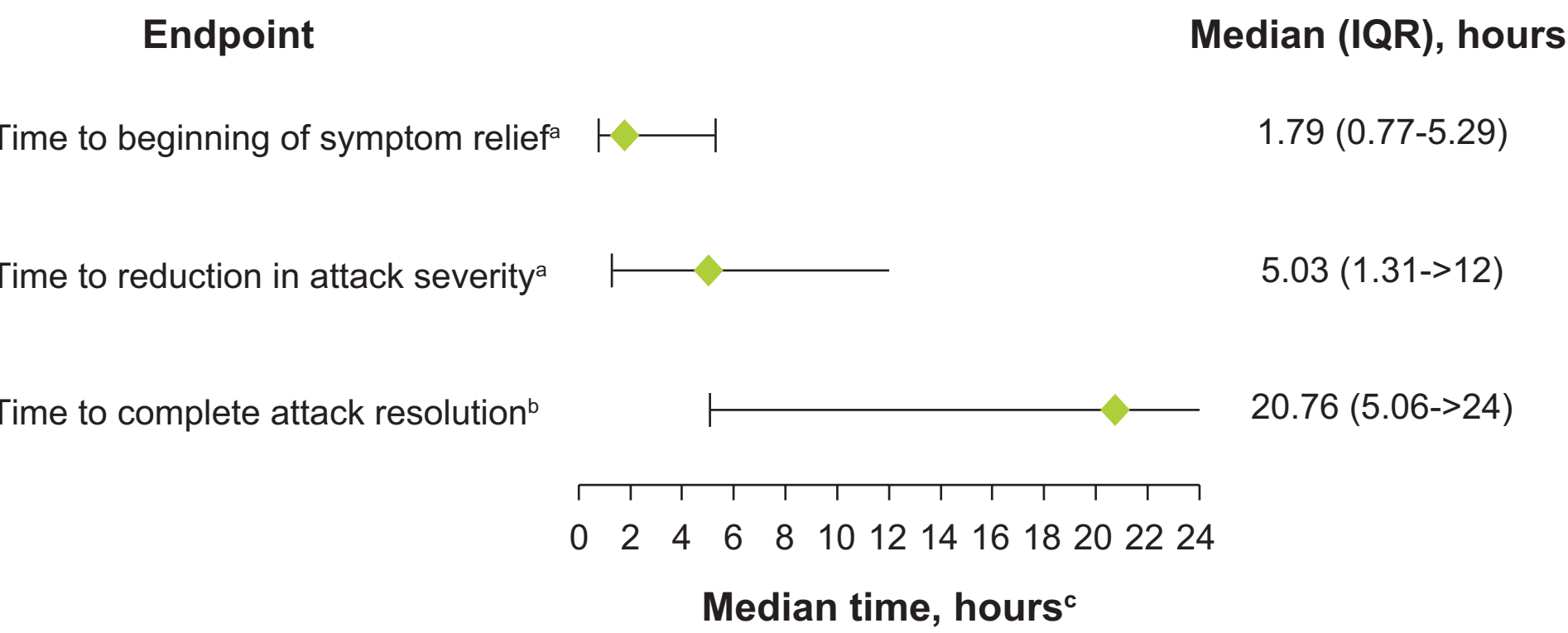
Figure 2. Time from Attack Onset to Sebetralstat Administration



^aMissing: 1 (0.3%).

Effectiveness

Figure 3. Effectiveness Endpoints



^aWithin 12 hours.

^bWithin 24 hours.

^cError bars display IQR. IQR, interquartile range.

- Of attacks reaching beginning of symptom relief within 12 hours (80.2%), 93.7% did so before or without an additional sebetralstat administration (**Table 3**)

Table 3. Use of Additional Treatments

	Sebetralstat-treated Attacks n=369
Attacks treated with an additional dose within 12 hours, n (%)	66 (17.9)
Proportion of attacks reaching beginning of symptom relief within 12 hours before or without an additional dose ^a	93.7%
Attacks treated with conventional treatment within 12 hours, n (%)	13 (3.5)

^aAmong the attacks that reached this endpoint (80.2%).

Safety

- No participant reported difficulty swallowing sebetralstat in the study

Table 4. Safety

	Adolescents n=23
Any TEAE, n (%)	10 (43.5)
Treatment-related	1 (4.3) ^a
Serious TEAE, n (%)	2 (8.7) ^b
Treatment-related	0
Severe TEAE, n (%)	2 (8.7) ^c
Treatment-related	0
Any TEAE leading to permanent discontinuation, n (%)	0
Any TEAE leading to death, n (%)	0

^aTreatment-related event of tremor occurred in 1 participant.

^bSerious TEAEs were 1 instance of hypotension in 1 participant, and 4 instances of laryngeal HAE attacks and 1 instance of abdominal HAE attack in 1 participant (not considered treatment related).

^cSevere TEAEs were 1 instance of hypotension in 1 participant, and 4 instances of laryngeal HAE attacks and 1 instance of abdominal HAE attack in 1 participant (not considered treatment related).

TEAE, treatment-emergent adverse event.

Conclusions

- Oral sebetralstat enabled rapid self-administration in a population that has historically delayed and/or avoided treatment¹**
 - Most attacks (72.9%) were treated in <1 hour, with a median time to treatment of 9 minutes**
- Adolescents who treated attacks with oral sebetralstat experienced early symptom relief, reduction in attack severity, and complete attack resolution**
- Most attacks (93.7%) reached the beginning of symptom relief within 12 hours before or without an additional dose**
- Sebetralstat was well tolerated, and no adolescents discontinued treatment due to AEs**

References

- Christiansen S, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;134(5):570-579.
- EKTERLY (sebetralstat) tablets, for oral use. Prescribing information. KalVista Pharmaceuticals, Inc; 2025.
- EKTERLY (sebetralstat) Summary of product characteristics. KalVista Pharmaceuticals, Inc; 2025.
- Riedl M et al. *New Engl J Med*. 2024;391:32-43.

Acknowledgments

Medical writing support was provided under the guidance of the authors by Jennifer McKinney, PhD, of ApotheCom, San Francisco, CA, USA, and was funded by KalVista Pharmaceuticals.

The authors wish to thank the people living with HAE and their families; the HAEA, HAEI, and member organizations, and the investigator teams who supported KONFIDENT-S.

Disclosures

Inmaculada Martinez-Saguer has received grants, consulting fees, meeting/travel support and/or has served on advisory boards and/or data safety monitoring committees for KalVista Pharmaceuticals, Takeda, CSL Behring, Pharming, BioCryst, Octapharma, and Pharvaris.

This study was funded by KalVista Pharmaceuticals.



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

Bedarfsbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems mit Sebetralstat bei Jugendlichen: Zwischenanalyse aus KONFIDENT-S

Inmaculada Martínez-Saguer,¹ Rand Arnaout,² Danny M. Cohn,³ Henriette Farkas,⁴ Tamar Kinaciyan,⁵ Jonathan Peter,⁶ Fotios Psarros,⁷ Petra Staubach,⁸ Andrea Zanichelli,⁹ James Hao,¹⁰ Michael D. Smith,¹⁰ Paul K. Audhya,¹⁰ Markus Magerl,¹¹ Emel Aygören-Pürsün¹²

¹HZRM Hämothillie-Zentrum Rhein Main GmbH, Mörfelden-Walldorf Deutschland; ²King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riad, Saudi-Arabien; ³Amsterdam UMC Standort AMC, Amsterdam, Niederlande; ⁴Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn; ⁵ACARE und Hereditary Angioedema Center Wien und Burgenland, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁶Groote Schuur Hospital, Universität Kapstadt, und Universität Kapstadt Lung Institute, Kapstadt, Südafrika; ⁷Naval Hospital of Athens, Athen, Griechenland; ⁸Universitätsklinikum, Mainz, Deutschland; ⁹IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, und der Universität Milan, Milan, Italien; ¹⁰KalVista Pharmaceuticals, Framingham MA, USA; ¹¹Institut für Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Gesellschaftsmitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität, und Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Berlin, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Vorgestellt von Dr. Maria Faßhauer (ImmunDefektCentrum Leipzig [IDCL], Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig, Deutschland) im Namen der Autoren.

Hintergrund

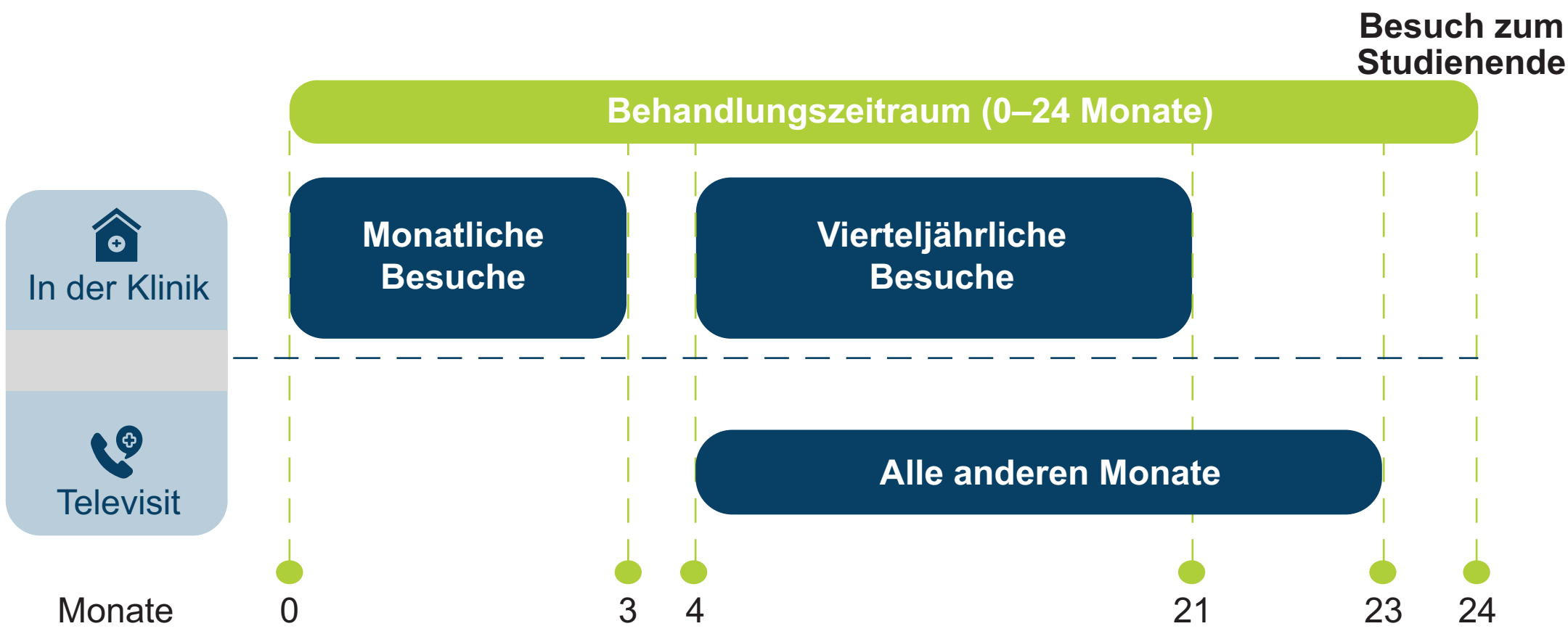
- Zugelassene Bedarfsbehandlungen für hereditäres Angioödem (HAE) erfordern eine parenterale Verabreichung, die schwierig und oft schmerzhaft sein kann.¹
 - Diese Behandlungen können für Jugendliche besonders belastend sein, die möglicherweise Unterstützung bei der Behandlung benötigen, insbesondere wenn diese intravenös verabreicht wird.
- Aufgrund dieser Herausforderungen verzögern oder unterbrechen Jugendliche mit HAE wegen eines C1-Inhibitormangels (HAE-C1INH) häufig die Bedarfsbehandlung (mittlere Zeit bis zur Behandlung von 5,2 Stunden), was zu einer Progression der Attacke und suboptimalen Ergebnissen führen kann.¹
 - Angustzustände im Zusammenhang mit der parenteralen Verabreichung bei Jugendlichen korrelieren mit einer verlängerten Zeit bis zur Behandlung.¹
- Sebetralstat, ein oraler Plasma-Kallikrein-Inhibitor, wurde in den USA für die Behandlung akuter Attacken bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit HAE zugelassen und erhielt kürzlich die MHRA-Zulassung im Vereinigten Königreich.^{2,3}
 - Sebetralstat wird weiterhin in einer multizentrischen 2-jährigen Open-Label-Verlängerungsstudie (OLE) untersucht (KONFIDENT-S [NCT05505916]).

Ziel:

- Diese vordefinierte Zwischenanalyse von KONFIDENT-S untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Sebetralstat bei Jugendlichen mit HAE-C1INH.

Methoden

Abbildung 1. Studiendesign von KONFIDENT-S



- Praxisrelevante Elemente zur Angleichung an die HAE-Behandlungsrichtlinien**
- Tragbare Multidosis-Packungen
 - Es ist nicht erforderlich, vor, während oder nach Attacken ein Callcenter oder einen Prüfarzt zu kontaktieren
 - Behandlung aller Attacken (unabhängig von Schweregrad und Ort) in Betracht ziehen
 - 600 mg Sebetralstat so früh wie möglich selbst verabreichen^a

^aDie Teilnehmer wurden angewiesen, ihre Attacken mit Beteiligung des Larynx sofort mit konventioneller Bedarfsbehandlung zu behandeln, falls sich die Attackensymptome nach der initialen Verabreichung von Sebetralstat verschlechterten.

Ergebnisse

Merkmale der Teilnehmer und Attacken

- 23 Teilnehmer hatten HAE-Attacken während des Studienzeitraums vom 21. Oktober 2022 bis zum 14. September 2024 (Daten-Cutoff; **Tabelle 1**).
- Jugendliche behandelten im Median von 8,0 Attacken (Interquartilbereich [IQR], 2,0–28,0 Attacken; Bereich, 1–61 Attacken).

Tabelle 1. Demografische Daten der Teilnehmer

	Jugendliche n = 23
Alter, Mittelwert (Bereich), Jahre	14,6 (12–17)
Geschlecht, weiblich, n (%)	15 (65,2)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) ^a	
Weiß	16 (69,6)
Asiatisch	1 (4,3)
Andere oder mehrere	3 (13,0)
BMI, Mittelwert (Bereich), kg/m ²	22,9 (16,2–35,6)
HAE-C1INH-Type 1, n (%)	22 (95,7)
Aktuelles Behandlungsregime, n (%)	
Nur Bedarfsbehandlung ^b	18 (78,3)
Icatibant ^c	10 (43,5)
C1INH ^d	7 (30,4)
Bedarfsbehandlung ^d + LTP	5 (21,7)
Gezielter Kallikrein-hemmender Wirkstoff ^e	5 (21,7)
Zeit seit Diagnose, Median (IQR), Jahre	10,0 (6,0–12,7)

^aNicht berichtet, 3 Teilnehmer (13,0 %).
^bUnbekannt, 2 Teilnehmer (8,7 %); umfasst 1 Teilnehmer, der Tranexamsäure als Bedarfstherapie verwendet hat.
^cUmfasst 2 Teilnehmer, die C1INH und/oder Icatibant als Bedarfstherapie verwendeten.
^dBei 3 Teilnehmern war die Bedarfstherapie Icatibant und bei 2 Teilnehmern C1INH.
^eLTP-Therapie war Lanadelumab für 1 Teilnehmer und Berotralstat für 4 Teilnehmer.
IQR, Interquartilbereich; LTP, Langzeitprophylaxe

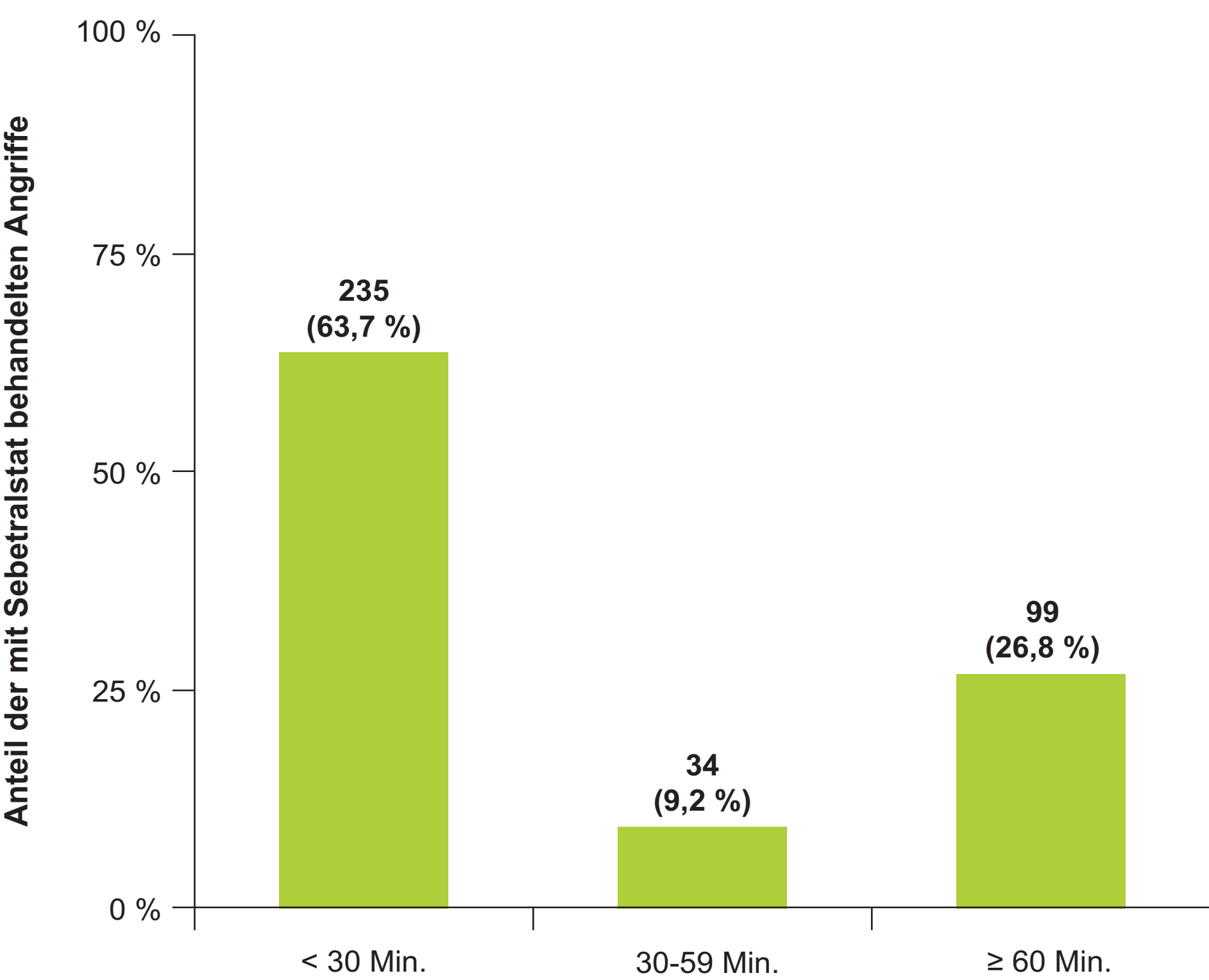
Tabelle 2. Merkmale der mit Sebetralstat behandelten Attacken

	Mit Sebetralstat behandelte Attacken n = 369
Gepoolte primäre Attackenorte bei Baseline, n (%) ^a	
Schleimhaut	162 (43,9)
Kehlkopf	8 (2,2)
Subkutan	198 (53,7)
PGI-S-Bewertung bei Baseline, n (%) ^b	
Leicht ^c	97 (26,3)
Mäßig	129 (35,0)
Schwer/sehr schwer	135 (36,6)

^aFehlend: 9 (2,4 %)
^bFehlend: 8 (2,2 %)
^cUmfasst PGI-S-Bewertung „Keine“: 17 (4,6 %)
PGI-S, Gesamteinschätzung des Schweregrads durch den Patienten (PGI-S, Patient Global Impression of Severity).

- Die mediane Zeit vom Beginn der Attacke bis zur Behandlung betrug 9 Minuten (IQR: 1,0–70,0 Minuten; **Abbildung 2**).
 - 72,9 % der Attacken wurden < 1 Stunde nach Beginn behandelt.

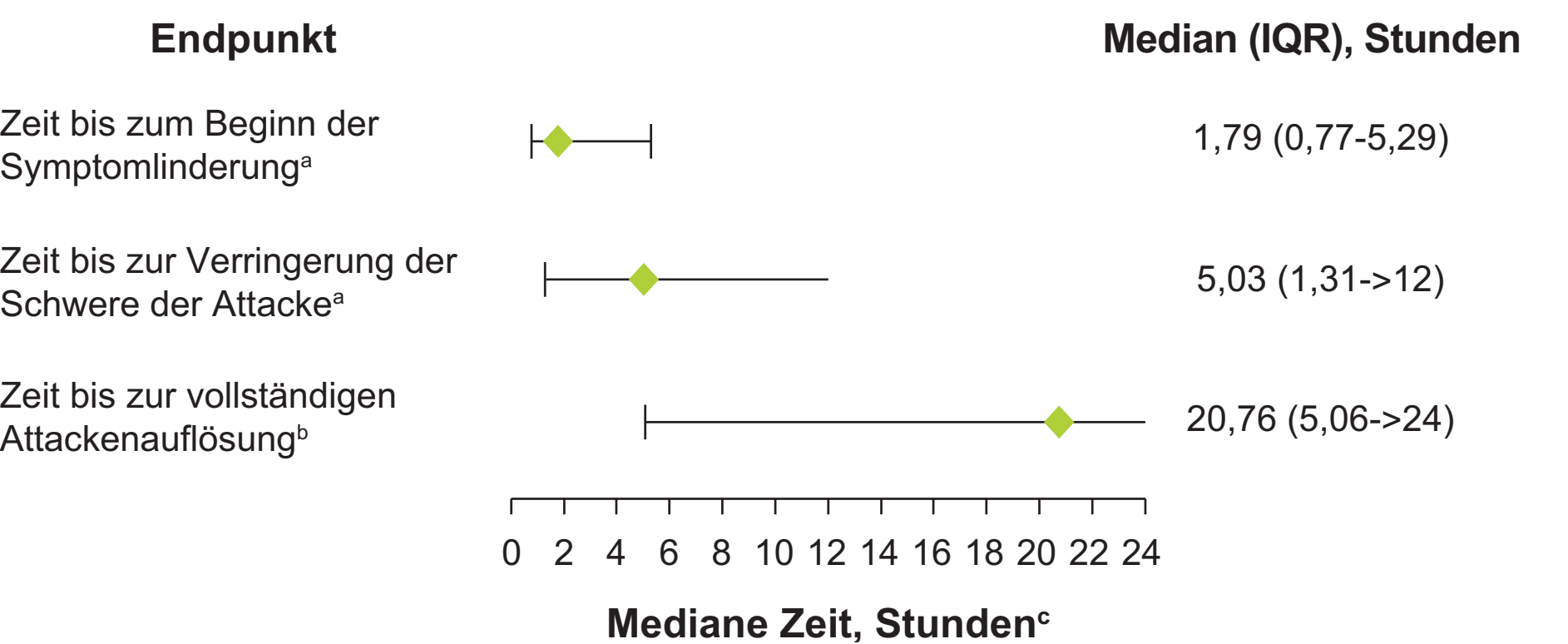
Abbildung 2. Zeit vom Beginn der Attacke bis zur Verabreichung von Sebetralstat



^aFehlend: 1 (0,3 %)

Effektivität

Abbildung 3. Wirksamkeitsendpunkte



^aInnerhalb von 12 Stunden
^bInnerhalb von 24 Stunden
^cFehlerbalken zeigen IQR an
IQR, Interquartilbereich

- Von den Attacken, bei denen innerhalb von 12 Stunden ein Beginn der Symptombesserung erreicht wurde (80,2 %), erfolgte dies in 93,7 % der Fälle vor oder ohne eine zusätzliche Sebetralstat-Verabreichung (**Tabelle 3**).

Tabelle 3. Anwendung zusätzlicher Behandlungen

	Mit Sebetralstat behandelte Attacken n = 369
Attacken, die innerhalb von 12 Stunden mit einer zusätzlichen Dosis behandelt wurden, n (%)	66 (17,9)
Anteil der Attacken, die innerhalb von 12 Stunden vor oder ohne zusätzliche Dosis eine Symptomlinderung erreichten ^a	93,7%
Mit konventioneller Behandlung behandelte Attacken innerhalb von 12 Stunden, n (%)	13 (3,5)

^aUnter den Attacken, die diesen Endpunkt erreichten (80,2 %).

Sicherheit

- Kein Teilnehmer berichtete über Schwierigkeiten beim Schlucken von Sebetralstat in der Studie.

Tabelle 4. Sicherheit

	Jugendliche n = 23
Jedes TEAE, n (%) Behandlungsbedingt	10 (43,5) 1 (4,3) ^a
Schwerwiegendes TEAE, n (%) Behandlungsbedingt	2 (8,7) ^b 0
Schweres TEAE, n (%) Behandlungsbedingt	2 (8,7) ^c 0
Alle TEAE, die zum dauerhaften Abbruch führten, n (%)	0
Alle TEAE, die zum Tod führten, n (%)	0

^aBehandlungsbedingtes Tremorereignis trat bei 1 Teilnehmer auf.
^bSchwerwiegende TEAEs waren 1 Fall von Hypotonie bei 1 Teilnehmer und 4 Fälle von Kehlkopf-HAE-Attacken und 1 Fall von abdominaler HAE-Attacke bei 1 Teilnehmer (nicht als behandlungsbedingt angesehen).
^cSchwere TEAEs waren 1 Fall von Hypotonie bei 1 Teilnehmer und 4 Fälle von Kehlkopf-HAE-Attacken und 1 Fall von abdominaler HAE-Attacke bei 1 Teilnehmer (nicht als behandlungsbedingt angesehen).
TEAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.

Schlussfolgerungen

- Orales Sebetralstat ermöglichte eine schnelle Selbstverabreichung bei Jugendlichen, die eine Behandlung in der Vergangenheit häufig verzögert oder vermieden hatten.**
 - Die meisten Attacken (72,9 %) wurden in < 1 Stunde behandelt, mit einer medianen Zeit bis zur Behandlung von 9 Minuten.
- Jugendliche, die Attacken mit oralem Sebetralstat behandelten, erlebten eine frühe Symptomlinderung, eine Verringerung der Attackenschwere und ein vollständiges Abklingen der Attacke.**
- Die meisten Attacken (93,7 %) erreichten den Beginn der Symptomlinderung innerhalb von 12 Stunden vor oder ohne zusätzliche Dosis.**
- Sebetralstat wurde gut vertragen, und kein Jugendlicher brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab.**

Referenzen

- Christiansen S et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;134(5):570-579.
- Sebetralstat Tabletten, zum Einnehmen Verschreibungsinformationen KalVista Pharmaceuticals, Inc; 2025
- Sebetralstat Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. KalVista Pharmaceuticals, Inc; 2025
- Riedl M et al. *New Engl J Med.* 2024;391:32-43.

Bestätigungen

Die medizinische Schreibunterstützung wurde unter Anleitung der Autoren von Jennifer McKinney, PhD, von ApotheCom, San Francisco, CA, USA, bereitgestellt und durch KalVista Pharmaceuticals finanziert.

Die Autoren möchten den Menschen, die mit HAE leben, und ihren Familien danken; der HAEA, HAEI und Mitgliedsorganisationen sowie den Prüfteams, die KONFIDENT-S unterstützt haben.

Offenlegungen

Inmaculada Martínez-Saguer hat Fördermittel, Beratungshonorare, Unterstützungen für Tagungen/ Reisen erhalten und/oder in beratenden Ausschüssen und/oder Datenüberwachungskomitees für KalVista Pharmaceuticals, Takeda, CSL Behring, Pharming, BioCryst, Octapharma und Pharvaris tätig gewesen.
Diese Studie wurde von KalVista Pharmaceuticals finanziert.



Bitte scannen Sie diesen QR-Code, um dieses Poster nach der Präsentation anzusehen.