

# Response Drivers in Sebetralstat Placebo-controlled Clinical Trials

P9-9

Tomoo Fukuda,<sup>1</sup> Jonathan A. Bernstein,<sup>2</sup> James Hao,<sup>3</sup> Matthew Iverson,<sup>3</sup> Michael D. Smith,<sup>3</sup> Paul K. Audhya,<sup>3</sup> Erik Hansen,<sup>3</sup> Nathan Teuscher,<sup>4</sup> Marc A. Riedl<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Saitama Medical Center, Kawagoe City, Saitama, Japan; <sup>2</sup>University of Cincinnati College of Medicine and Bernstein Clinical Research Center, Cincinnati, Ohio, USA; <sup>3</sup>KalVista Pharmaceuticals, Framingham, Massachusetts, USA; <sup>4</sup>Teuscher Solutions LLC, Salt Lake City, Utah, USA; <sup>5</sup>University of California, San Diego, La Jolla, California, USA

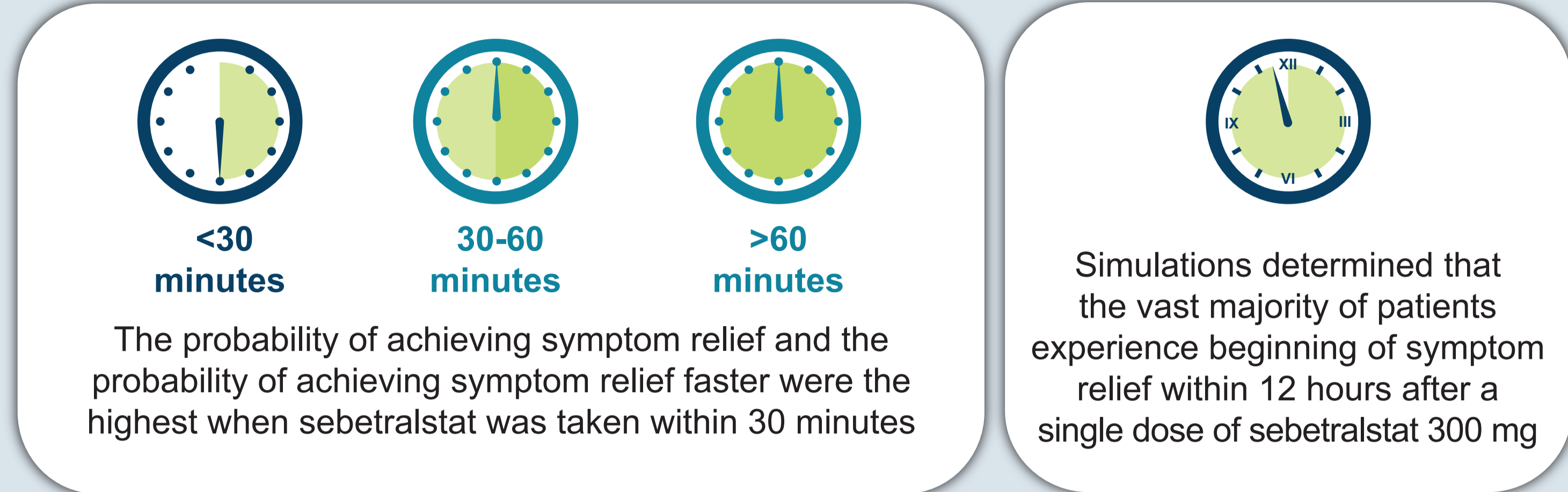


Please scan the QR code to view the poster after the presentation.

## Key Takeaways

As an oral on-demand therapy for people living with hereditary angioedema (HAE), sebetralstat enables early administration, the strongest predictor of symptom relief

The probability of achieving earlier symptom relief was higher with sebetralstat 300 mg than with placebo, regardless of the time to treatment



## Background

- Sebetralstat, an oral plasma kallikrein inhibitor, has recently been approved for on-demand treatment of HAE attacks in patients ≥12 years old in the US, Europe, Japan, and other countries<sup>1-4</sup>
- Sebetralstat achieves rapid absorption and near-complete inhibition of plasma kallikrein activity following oral administration<sup>5</sup>
- Pooled analysis of the phase 2 and phase 3 randomized, placebo-controlled trials of sebetralstat in participants with HAE prioritized early treatment to intervene before symptomatic progression<sup>5,6</sup>
  - Time to beginning of symptom relief, assessed using the Patient Global Impression of Change (PGI-C) scale, was the primary endpoint in the phase 3 trial and secondary endpoint in the phase 2 trial<sup>5,6</sup>
  - In those trials, sebetralstat 300 mg and 600 mg met the endpoints<sup>5,6</sup>
  - In the phase 3 trial, sebetralstat provided significantly faster time to beginning of symptom relief, reduction in severity, and complete attack resolution compared with placebo<sup>6</sup>

## Objective

- The objective of this analysis was to evaluate the factors that predict time to beginning of symptom relief for individuals treating attacks with sebetralstat

## Methods

### Clinical Trial Designs

- Data were pooled from participants in the phase 2 and phase 3 randomized crossover trials (Table 1)

Table 1. Key Features of Phase 2 and Phase 3 Trials

	Phase 2 (NCT04208412) <sup>5</sup>	Phase 3 (NCT05259917) <sup>6</sup>
Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 years old</li> <li>≥3 attacks in 3 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥12 years old</li> <li>≥2 attacks in 3 months</li> </ul>
LTP status	<ul style="list-style-type: none"> <li>LTP not allowed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stable LTP allowed</li> </ul>
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> <li>Sebetralstat 600 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> <li>Sebetralstat 300 mg</li> <li>Sebetralstat 600 mg</li> </ul>
Second administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not allowed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allowed ≥3 hours after first administration</li> </ul>
Eligible attacks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Attacks to be treated within an hour of onset and before reaching "severe" level on PGI-S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Participants were advised to treat at the earliest recognition of an attack</li> <li>Attacks of all severity and in all locations were eligible, excluding laryngeal attacks that were considered "severe" by the participant</li> </ul>

### Endpoints

Endpoint Type	Primary	Key Secondary
Primary	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to conventional attack treatment</li> <li>Time to beginning of symptom relief*</li> <li>Time to complete attack resolution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to beginning of symptom relief*</li> <li>Time to reduction in severity</li> <li>Time to complete attack resolution</li> </ul>
Key Secondary	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to beginning of symptom relief*</li> <li>Time to complete attack resolution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to reduction in severity</li> <li>Time to complete attack resolution</li> </ul>

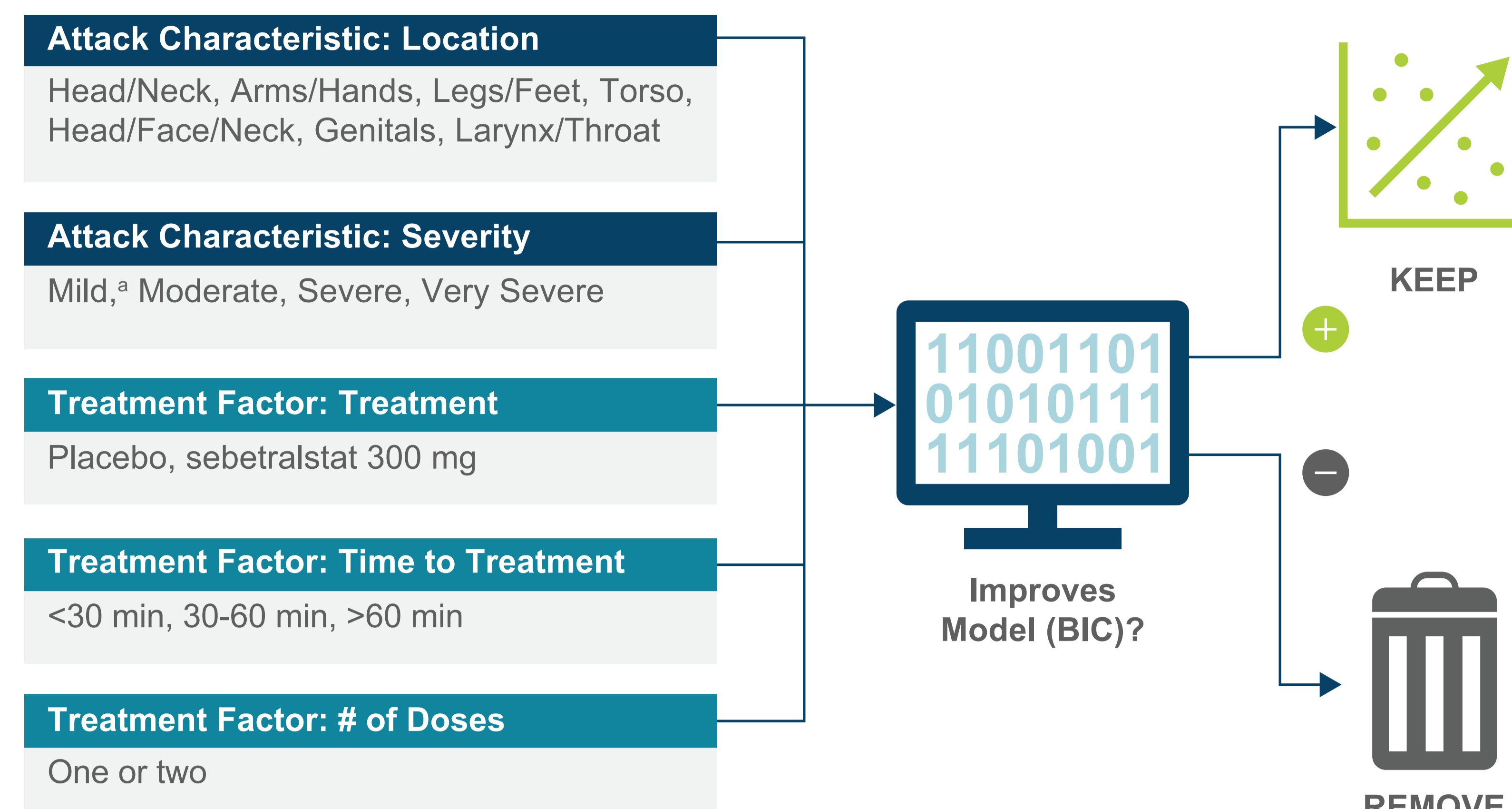
\*Time to beginning of symptom relief was defined as a rating of "A Little Better" on the PGI-C scale at 2 or more consecutive time points within 12 hours of first administration.

LTP, long-term prophylaxis; PGI-C, Patient Global Impression of Change; PGI-S, Patient Global Impression of Severity.

### Statistical Approach

- Parametric time-to-event modeling was utilized; the Gompertz probability distribution was used to describe the hazard function (out of 8 different distributions evaluated for baseline hazard; Figure 1)
- The impact of each effect was evaluated using stepwise univariate addition, retaining the effect that caused the largest improvements in Bayesian information criterion (BIC)
- Simulation was performed using the final model
  - Simulation included 5000 simulated patients randomly assigned to treatment and time between attack and first dose
  - Random variability in response was included in the simulations

## Figure 1. Retaining Effects by Evaluating Improvement in the BIC

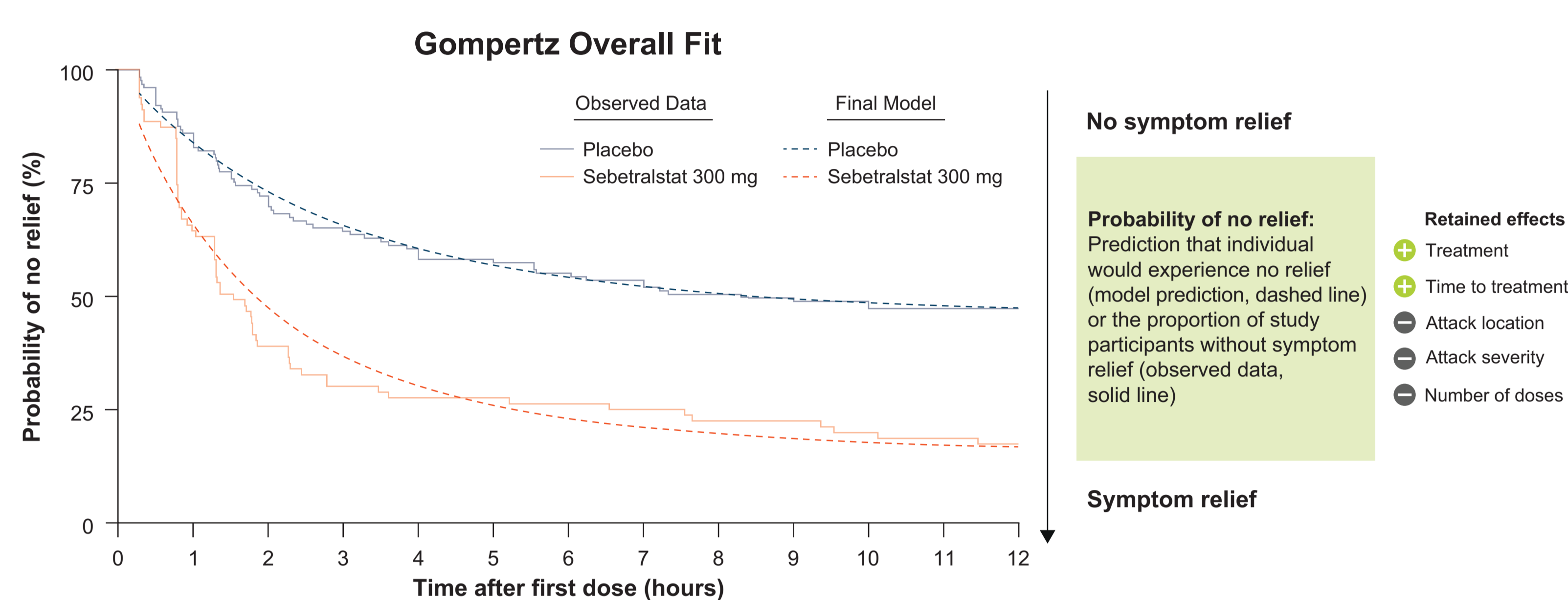


\*Attacks rated as "none" were included as mild. BIC, Bayesian information criterion; min, minutes.

## Results

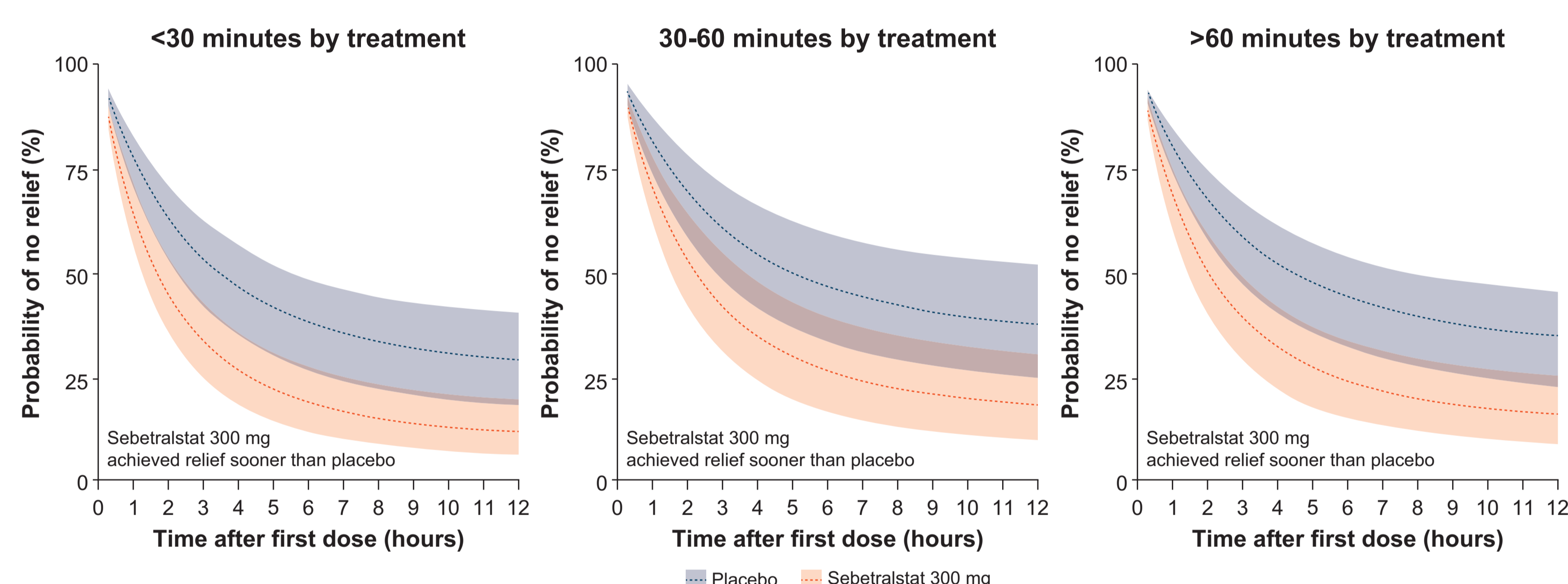
- The Gompertz model was found to generally reproduce the observed data (Figure 2)
- The probability of symptom relief following treatment with sebetralstat 300 mg was similar regardless of attack location, baseline severity, and number of doses

## Figure 2. Model Predictions Versus Observed Data



- Sebetralstat was effective regardless of time to treatment
- The probability of an individual achieving symptom relief was higher when taking sebetralstat within 30 minutes of attack onset (Figure 3)
- Regardless of the time to administration, the likelihood of symptom relief was achieved sooner with sebetralstat 300 mg than placebo
- The highest probability of an individual achieving symptom relief faster was when sebetralstat was taken within 30 minutes

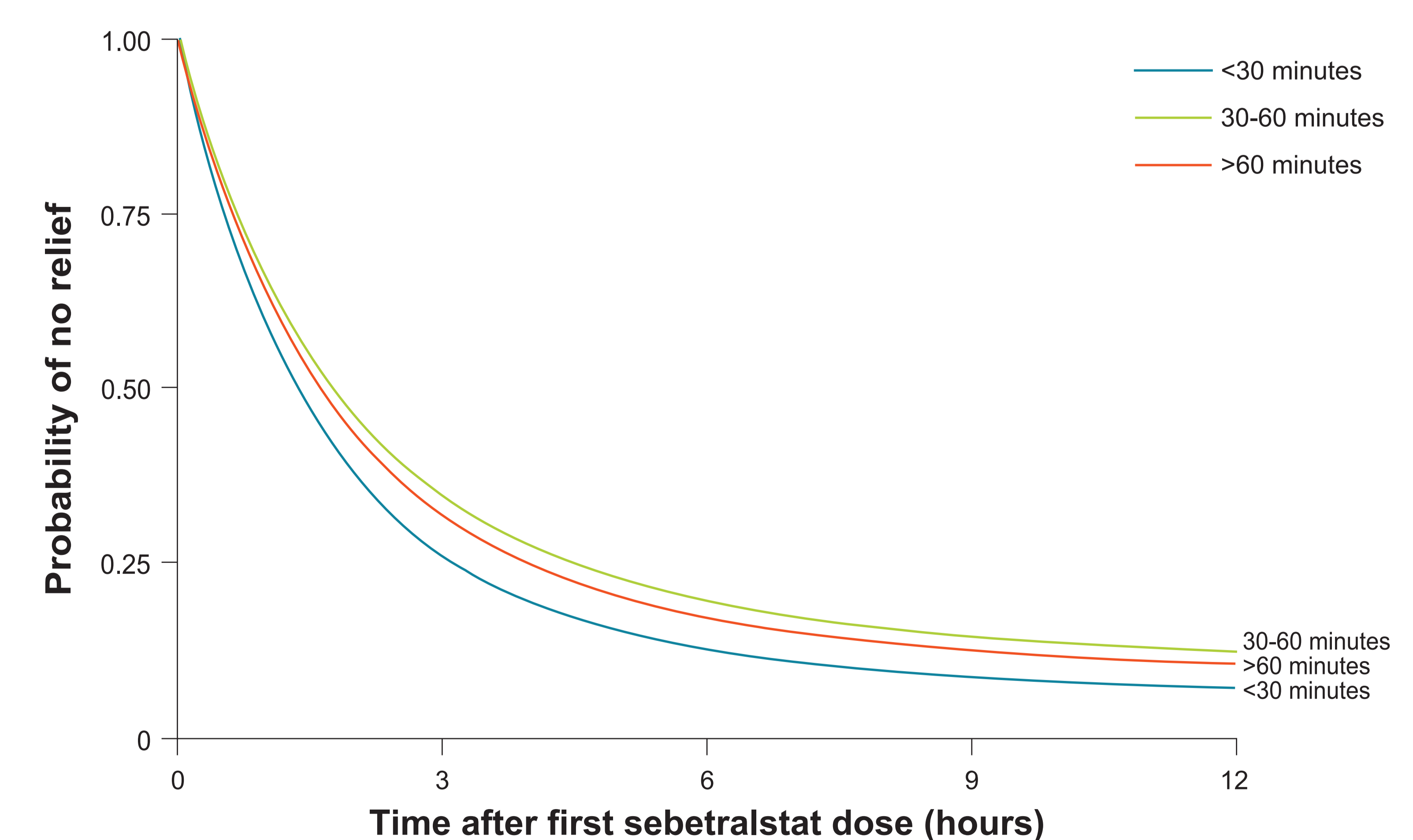
## Figure 3. Key Predictors of Symptom Relief



Gompertz probability distribution was used to describe hazard function. Plots represent medians with 95% confidence intervals.

- In model-based simulations of time to symptom relief, a patient who administers 1 dose of sebetralstat 300 mg for an attack had a probability of experiencing symptom relief within 12 hours of 93.0% (95% CI, 86.0%-97.3%) if administered within 30 minutes, 87.8% (95% CI, 76.3%-95.4%) between 30 and 60 minutes, and 89.8% (95% CI, 80.2%-96.0%) after 60 minutes (Figure 4)

## Figure 4. Model-based Simulations of Symptom Relief



Plots represent medians.

### References

- Ekterly (sebetralstat). Package Insert. KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Ekterly (sebetralstat). Summary of Product Characteristics (UK). KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Ekterly (sebetralstat). Summary of Product Characteristics (EU). KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Ekterly (sebetralstat). Package Insert (Japan). KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Aygören-Pürsün E et al. *Lancet*. 2023;401(10375):458-469.
- Riedl MA et al. *New Engl J Med*. 2024;391:32-43.

### 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.

### Disclosures

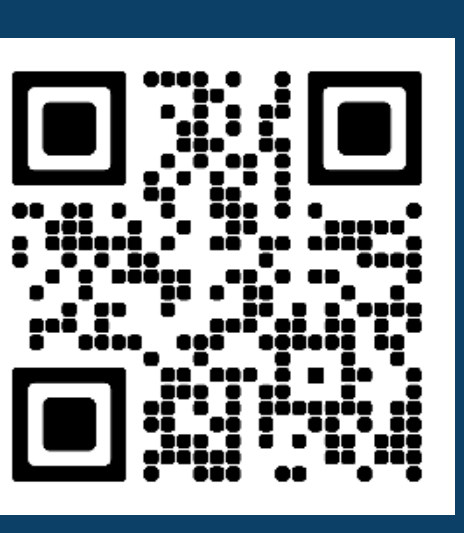
Dr. Fukuda has received speaker fees from CSL Behring and Takeda.

# 遺伝性血管性浮腫の発作に対するセベトラルスタットの治療反応に寄与する因子の解析

P9-9

福田 知雄,<sup>1</sup> Jonathan A. Bernstein,<sup>2</sup> James Hao,<sup>3</sup> Matthew Iverson,<sup>3</sup> Michael D. Smith,<sup>3</sup> Paul K. Audhya,<sup>3</sup> Erik Hansen,<sup>3</sup> Nathan Teuscher,<sup>4</sup> Marc A. Riedl<sup>5</sup>

<sup>1</sup>埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科, <sup>2</sup>University of Cincinnati College of Medicine and Bernstein Clinical Research Center, Cincinnati, Ohio, USA; <sup>3</sup>KalVista Pharmaceuticals, Framingham, Massachusetts, USA; <sup>4</sup>Teuscher Solutions LLC, Salt Lake City, Utah, USA; <sup>5</sup>University of California, San Diego, La Jolla, California, USA



発表後、QRコードを  
スキャンしてポスターを  
ご覧ください。

## 重要なポイント

遺伝性血管性浮腫（HAE）患者に対する経口急性発作治療薬として、セベトラルスタットは早期投与が可能であり、早期投与は症状緩和をもたらす予測因子である。

投与までの時間を問わず、早期に症状緩和に達する確率は、セベトラルスタット300 mg群がプラセボ群と比較して高かった



30分未満



30～60分



60分超

症状緩和に達する確率及び早期に症状緩和に達する確率が最も高かったのは、セベトラルスタットを30分以内に投与した場合であった



12時間以内

シミュレーションにより、セベトラルスタット300 mgの単回投与後12時間以内に87.8～93.0%の患者で症状緩和が開始することが確認された

## 背景

- 最近、経口血漿カリクレイン阻害薬であるセベトラルスタットが、米国、欧州、日本及びその他の国で、12歳以上の患者に対するHAE急性発作治療薬として承認された<sup>1-4</sup>
- セベトラルスタットは、経口投与後、速やかに吸収され、血漿カリクレイン活性を阻害し、ブラジキニン産生を抑制する<sup>5</sup>
- HAE患者を対象にした、セベトラルスタットの第Ⅱ相及び第Ⅲ相無作為化プラセボ対照試験の統合解析では、症状進行前の早期投与の介入を優先した<sup>5,6</sup>
  - 患者による全般印象度変化（PGI-C）尺度を用いて症状緩和開始までの時間を評価し、これが第Ⅲ相試験の主要評価項目、第Ⅱ相試験の副次評価項目であった<sup>5,6</sup>
  - これらの試験では、セベトラルスタット300 mg群及び600 mg群で評価項目が達成された<sup>5,6</sup>
  - 第Ⅲ相試験では、症状緩和開始、重症度低下、発作の完全消失までの時間がセベトラルスタット群でプラセボ群と比較して早かった<sup>6</sup>

## 目的

- 本解析の目的は、セベトラルスタットで発作治療を行う患者において、症状緩和開始までの時間を予測する因子を評価することであった

## 方法

### 臨床試験デザイン

- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相無作為化クロスオーバー試験の被験者のデータを統合した（表1）

表1 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主な特徴

	第Ⅱ相 (NCT04208412) <sup>5</sup>	第Ⅲ相 (NCT05259917) <sup>6</sup>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>18歳以上</li><li>3か月間に3回以上の発作</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>12歳以上</li><li>過去3か月以内に少なくとも2回</li></ul>
LTP使用状況	<ul style="list-style-type: none"><li>LTPは不可</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>安定したLTPは可</li></ul>
投与薬	<ul style="list-style-type: none"><li>プラセボ</li><li>セベトラルスタット 600 mg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>プラセボ</li><li>セベトラルスタット300 mg</li><li>セベトラルスタット600 mg</li></ul>
2回目投与	<ul style="list-style-type: none"><li>不可</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>初回投与3時間後から可</li></ul>
対象発作	<ul style="list-style-type: none"><li>発現から1時間以内かつPGI-Sで「重度」のレベルに達する前に治療が必要な発作</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>被験者は、発作を最初に認識した時点で治療するよう助言された</li><li>被験者が「重度」と判定した喉頭発作を除き、すべての重症度及びすべての部位の発作を適格とした</li></ul>

### 評価項目

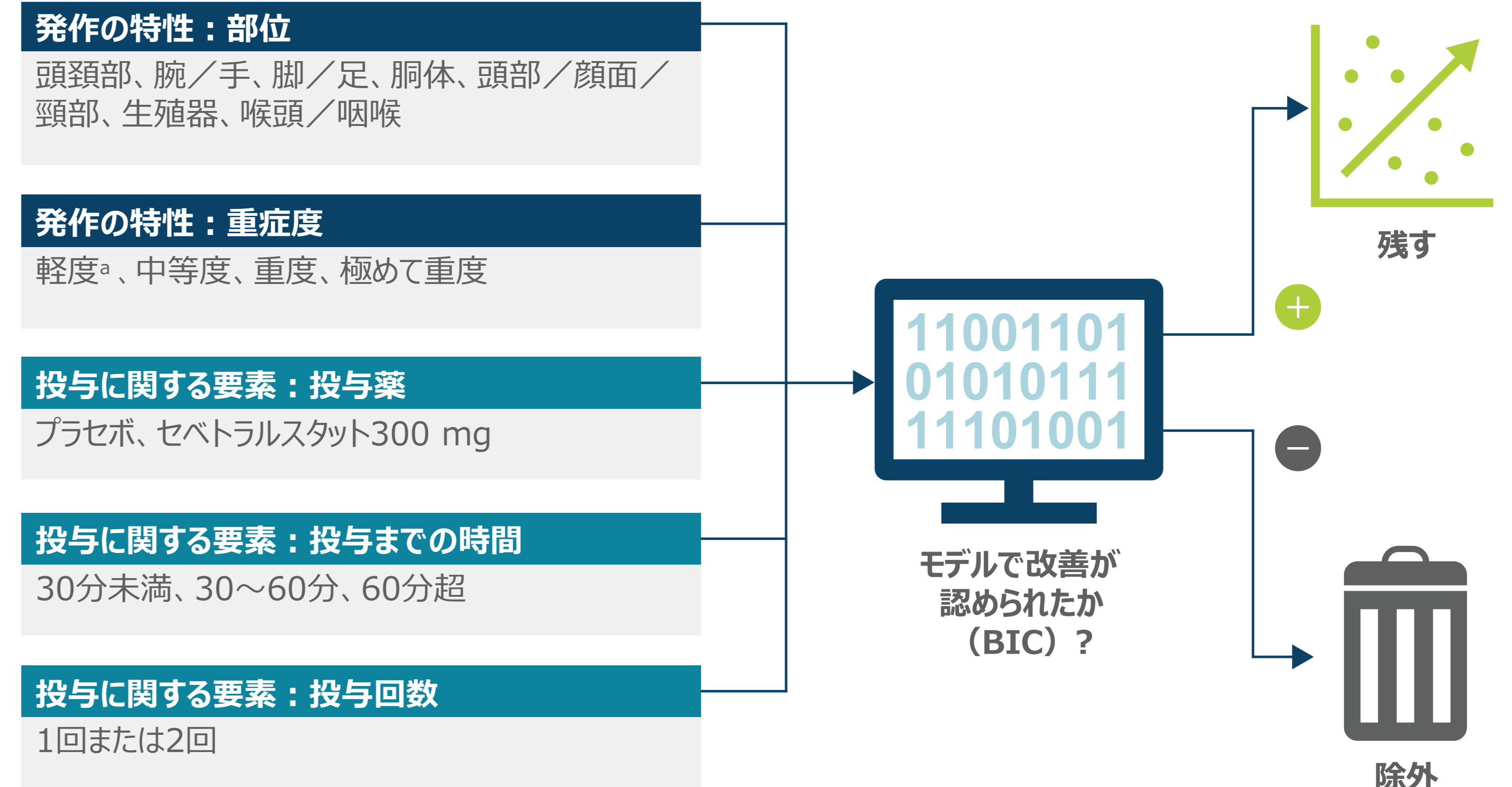
主要評価項目	従来発作治療薬投与までの時間	症状緩和開始までの時間*
重要な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"><li>症状緩和開始までの時間*</li><li>発作の完全消失までの時間</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>重症度低下までの時間</li><li>発作の完全消失までの時間</li></ul>

\*症状緩和開始までの時間は、初回投与から12時間以内の連続する2つ以上の時点でのPGI-C尺度（7段階評価）による「やや改善」の評価と定義した。  
LTP=長期予防薬；PGI-C=患者による全般印象度変化；PGI-S=重症度に関する患者の全般印象度。  
注：本邦承認用法・用量は1回300 mg（1日最大600 mg）である。

### 統計的アプローチ

- パラメトリックの生存時間モデル（time-to-event model）を用いた。ハザード関数の記述には、ゴンベルツ確率分布を使用した（ベースラインのハザードについて評価した8つの異なる分布のうち；図1）
- ステップワイズ単変量追加法を用いて各作用の影響を評価し、ベイズ情報量基準（BIC）で最大の改善原因となった作用を残した（図1）
- 最終モデルを用いてシミュレーションを実施した
  - シミュレーションには5000例のシミュレーション患者を組み入れ、投与群及び発作から初回投与までの時間に無作為に割り付けた
  - 効果のランダム変数をシミュレーションに含めた

## 図1 BICにおける改善評価による効果の維持

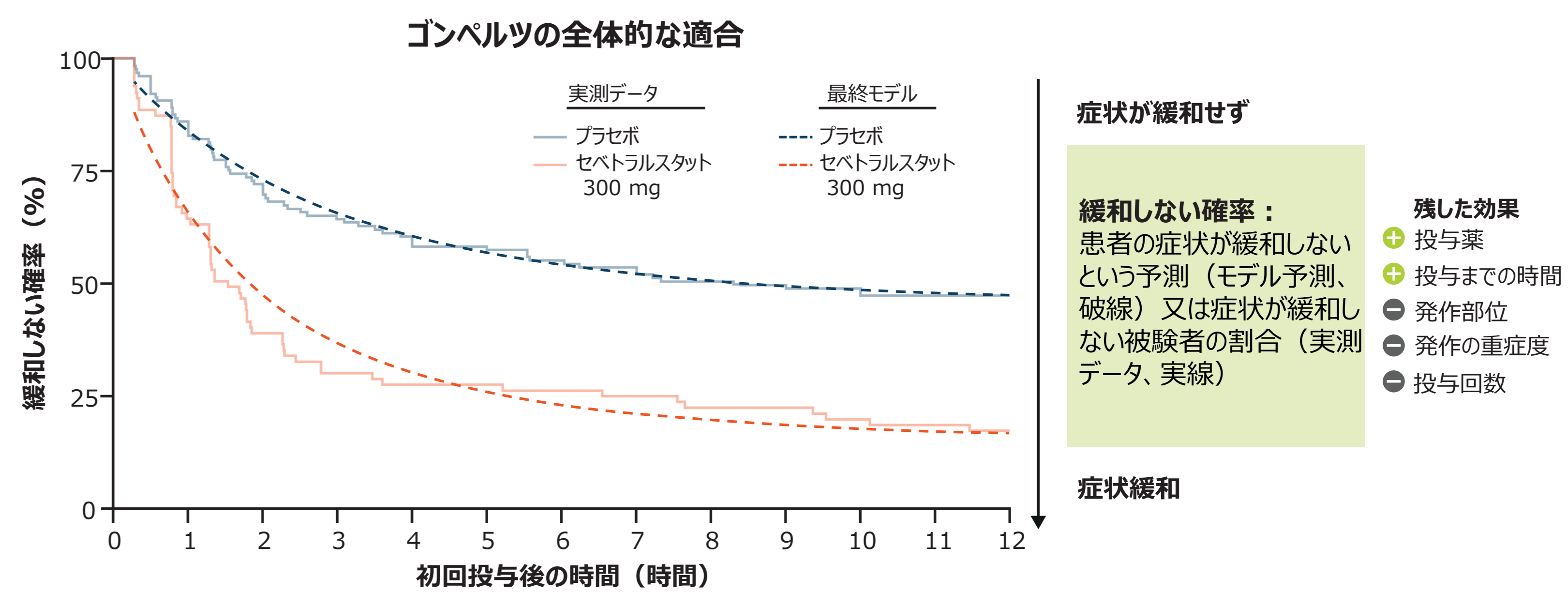


<sup>a</sup>「なし」と評価された発作は軽度を含めた。  
BIC=ベイズ情報量基準；min=分。

## 結果

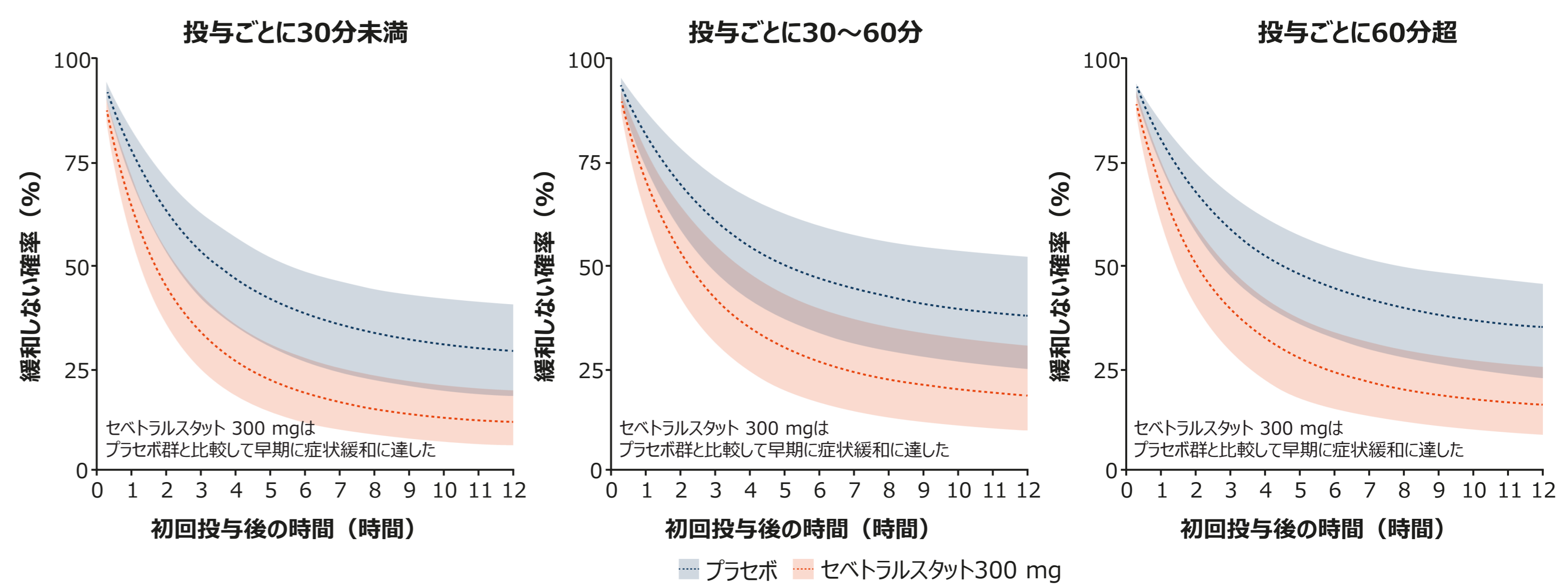
- 全般的に、ゴンベルツモデルは実測データを再現することがわかった（図2）
- セベトラルスタット300 mg投与後の症状緩和の確率は、発作部位、ベースライン時の重症度及び投与回数に関わらず同程度であった

## 図2 モデル予測と実測データの比較



- 投与までの時間を問わず、セベトラルスタットは有効であった
- 発作発現から30分以内にセベトラルスタットを服用した場合、患者が症状緩和に達する確率が高いことが示された（図3）
- 投与までの時間を問わず、セベトラルスタット300 mg群では症状緩和に達するまでの時間がプラセボ群と比較して早い傾向にあった
- 症状緩和に達する確率が最も高かったのは、セベトラルスタットを30分以内に投与した場合であった

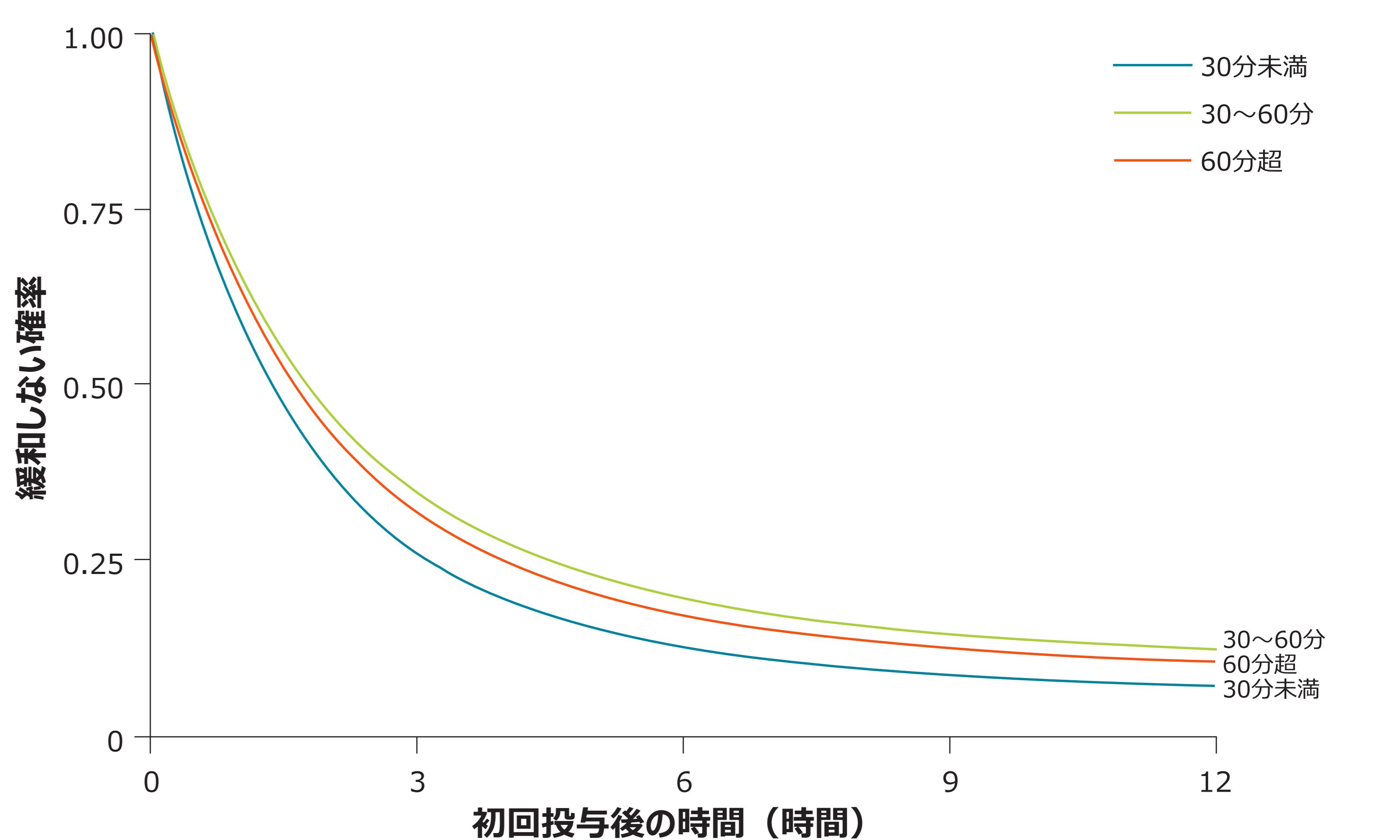
## 図3 症状緩和の重要な予測因子



ゴンベルツ確率分布を用いたハザード関数を記述した。プロットは中央値及び95%信頼区間を示す。

- 症状緩和までの時間のモデルベースシミュレーションにおいて、発作に対してセベトラルスタット300 mgを1回投与した患者に症状緩和が12時間以内に現れる確率は、投与までの時間が30分以内の場合93.0%（95% CI：86.0%～97.3%）、30～60分の間の場合87.8%（95% CI：76.3%～95.4%）、60分超の場合89.8%（95% CI：80.2%～96.0%）であった（図4）

## 図4 症状緩和のモデルベースシミュレーション



各グラフは中央値を示す。

### 参考文献

- Ekterly (sebetralstat). Package Insert. KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Ekterly (sebetralstat). Summary of Product Characteristics (UK). KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Ekterly (sebetralstat). Summary of Product Characteristics (EU). KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Ekterly (sebetralstat). Package Insert (Japan). KalVista Pharmaceuticals; 2025.
- Aygören-Pürsün E et al. *Lancet*. 2023;401(10375):458-469.
- Riedl MA et al. *New Engl J Med*. 2024;391:32-43.

### 謝辞

著者の指示の下、ApotheCom (San Francisco, CA, USA)のRichard W. Davis IV, PhDによる執筆支援を受け、KalVista Pharmaceuticalsから資金提供を受けた。

### 利益相反

福田知雄：CSLベーリング株式会社、武田薬品工業株式会社（講演料）