

# 寻找未被满足的临床需求（4）

## ——FXI抑制剂有望成为下一代抗凝药物

行业研究 · 深度报告

医药生物

投资评级：优于大市（维持）

证券分析师：陈曦炳  
0755-81982939  
chenxibing@guosen.com.cn  
S0980521120001

证券分析师：彭思宇  
0755-81982723  
pengsiyu@guosen.com.cn  
S0980521060003

证券分析师：陈益凌  
021-60933167  
chenyiling@guosen.com.cn  
S0980519010002

- **全球抗凝药市场规模超200亿美元**，主要驱动力是房颤患者的卒中预防；其他适应症包括膝关节/髋关节置换术后的静脉血栓（VTE）预防、心肌梗死缺血性并发症预防等。目前使用的抗凝药物包括直接口服抗凝药（DOACs/Direct Oral Anticoagulants）：阿哌沙班、利伐沙班、达比加群酯等；和低分子肝素（LMWH）：达肝素、依诺肝素等。现有的抗凝药物在预防血栓的同时，会带来额外的出血风险；抗凝血药物的有效性（抗血栓能力）和安全性（减少出血风险）仍有提升空间。
- **FXI/FXIa抑制剂有望成为安全性更优的抗凝药物**。现有抗凝血药物均作用于凝血的共同通路，FXI仅参与内源性凝血通路以及血栓的正反馈放大，抑制FXI活性有望在抗凝血的同时减少出血的风险。目前尚无FXI/FXIa抑制剂获批上市，靶向抗体、小分子、小核酸等多种药物形态处于临床阶段，其中诺华的abelacimab、拜耳的asundexian、BMS/强生的milvexian等5个候选分子正在进行注册性临床。FXI/FXIa抑制剂在多个适应症中均验证了更优的安全性。
- **FXI/FXIa抑制剂在多个适应症中挑战标准治疗**。近期，拜耳的asundexian在卒中二级预防的3期临床中取得优效，成为首个达到关键临床主要临床终点的FXI/FXIa抑制剂。此前，asundexian在房颤患者的卒中预防的3期临床中未达到有效性终点，milvexian在ACS患者中相比安慰剂同样未达到优效。根据现有临床数据，FXI/FXIa抑制剂相比于DOACs体现出显著的安全性优势，可能在高出血风险的患者中占据竞争优势。另一方面，在内源性凝血通路的作用占主导地位的适应症中，FXI/FXIa抑制剂同样有望进行覆盖。
- **FXI小核酸药物可能具备差异化的竞争优势**。FXI小核酸药物仍处在较早期的研发阶段，瑞博生物的SR059、靖因药业的SRSD107正进行2期临床研究。早期的PK/PD数据显示，FXI siRNA药物对于FXI活性有高效的抑制，并且可能做到Q3M的注射周期，能为慢病用药带来依从性的优势。
- **投资建议**：FXI/FXIa有望成为现有抗凝血药物的升级和补充，具备百亿美元以上的潜在市场空间。建议关注恒瑞医药：FXI单抗SHR-2004进入3期临床，在国产分子中领先；并关注拥有FXI小核酸药物管线的公司。
- **风险提示**：临床结果不及预期的风险、临床进度不及预期的风险、海外开发不及预期的风险、商业化不及预期的风险

[ 01 ] 抗凝血药物：应用于多种场景，现有市场超200亿美金

[ 02 ] FXI抑制剂有望成为下一代抗凝药物

[ 03 ] 国产FXI小核酸药物研发进度领先

[ 04 ] 投资建议

# 抗凝药被应用于多种疾病/医疗场景



■ 抗凝药被应用于多种疾病/医疗场景。全球抗凝药市场规模超200亿美元，主要驱动力是房颤患者的卒中预防；其他适应症包括膝关节/髋关节置换术后的静脉血栓（VTE）预防、心肌梗死缺血性并发症预防等。目前使用的抗凝药物包括直接口服抗凝药（DOACs/Direct Oral Anticoagulants）：阿哌沙班、利伐沙班、达比加群酯等；和低分子肝素（LMWH）：达肝素、依诺肝素等。维生素K抑制剂华法林作为上一代抗凝药物，在部分场景中仍有应用。

表：主要抗凝血药物及适应症

靶点	公司	商品名	分子	剂型	销售 (亿美元)	房颤患者卒中 预防	手术后DVT/PE 预防	DVT/PE的后续 治疗	冠脉/外周动脉 病心血管风险	心肌梗死缺血 性并发症预防	肿瘤患者静脉 血栓风险
FXa	BMS/辉瑞	Eliquis	Apixaban 阿哌沙班	口服	133	√	√	√			
FXa	拜耳/强生	Xarelto	Rivaroxaban 利伐沙班	口服	61	√	√	√		√	
FXa	第一三共	Savaysa	Edoxaban 艾多沙班	口服	24	√			√		
FIIa	BI	Pradaxa	Dabigatran 达比加群	口服	9*	√	√	√			
维生素K			Warfarin 华法林	口服	-	√	√	√		√	
ATIII	辉瑞/卫材	Fragmin	Dalteparin 达肝素	注射	2*		√			√	
ATIII	赛诺菲	Lovenox	Enoxaparin 依诺肝素	注射	11		√			√	√

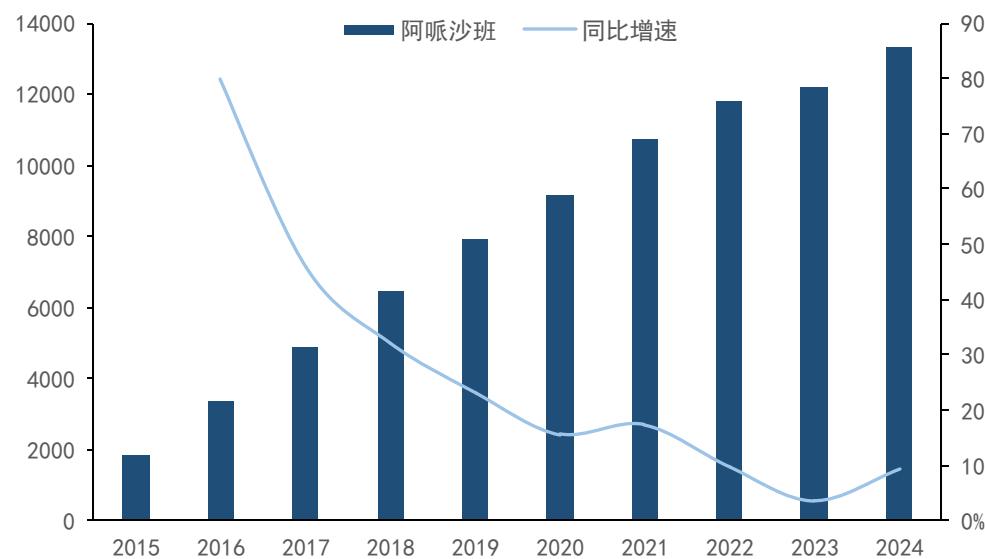
资料来源：药物说明书、国信证券经济研究所整理。注：销售为2024年财报披露，\*为2023年数据。DVT：深静脉血栓；PE：肺栓塞。

# 抗凝血市场空间超过200亿美金

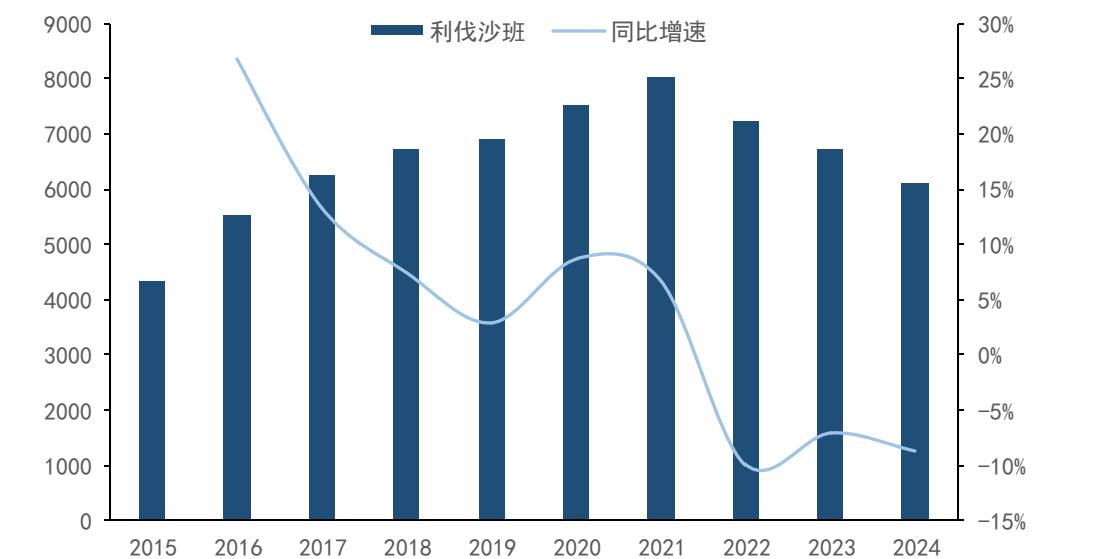


■ 阿哌沙班、利伐沙班合计年销售近200亿美元。全球最主要的抗凝血药是BMS/辉瑞的阿哌沙班 (Eliquis) 和强生/拜耳的利伐沙班 (Xarelto)，其中Eliquis在2024年销售约133亿美元 (+9%)，Xarelto在2024年销售约61亿美元 (-9%)。利伐沙班和阿哌沙班分别于2008年和2011年获批上市，核心适应症均为降低房颤患者的卒中风险。

图：阿哌沙班销售情况（亿美元，%）



图：利伐沙班销售情况（亿美元，%）



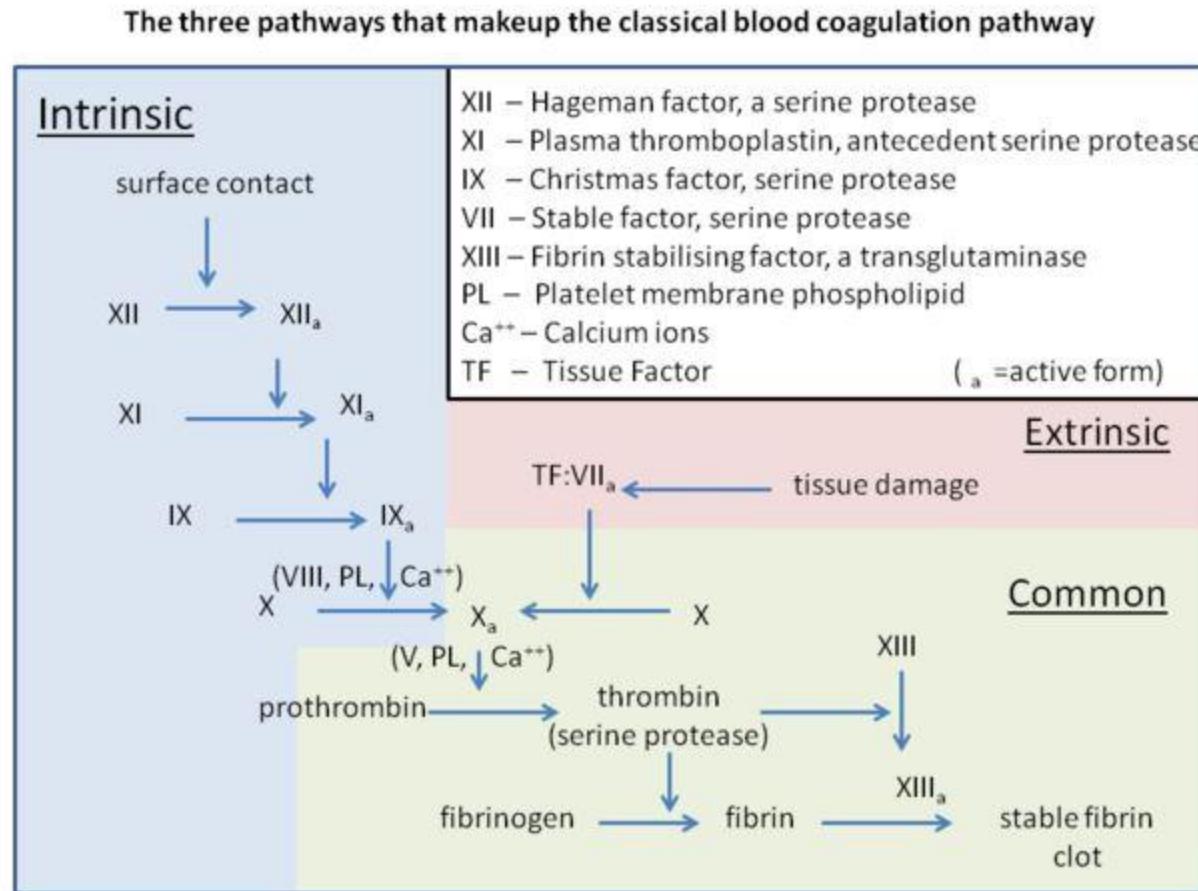
资料来源：公司财报、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 抗凝血药通过不同机制作用于凝血通路

- 凝血通路是机体在血管损伤时启动的“止血防御系统”，通过一系列酶促反应形成纤维蛋白凝块，堵塞破损血管，同时也可能在病理状态下形成血栓。根据激活途径不同，分为内源性凝血通路、外源性凝血通路和共同凝血通路三大模块，最终均通过“凝血瀑布”反应生成纤维蛋白。
- FXa抑制剂：作用于共同通路，包括阿哌沙班、利伐沙班等。通过抑制因子Xa活性，阻断“凝血酶原激活复合物”形成，减少凝血酶(FIIa)生成。
- FIIa抑制剂：作用于共同通路，包括达比加群酯等。直接抑制凝血酶活性，阻断其激活纤维蛋白原、因子 XIII 的功能，阻止凝块形成。
- 维生素K拮抗剂：包括华法林等。通过抑制维生素K，减少依赖维生素K的凝血因子(FII、FVII、FIX、FX等)的合成。
- 肝素类：包括肝素和低分子肝素（依诺肝素等）。通过增强抗凝血酶III(AT-III)对FXa、FIIa的抑制活性，间接阻断凝血通路。
- FXI抑制剂：作用于内源性通路，可保留外源性通路止血功能。尚未有产品获批上市，临床阶段的管线包括诺华的Abelacimab、拜耳的Asundexian、BMS/强生的Milvexian等。

图：凝血通路示意图

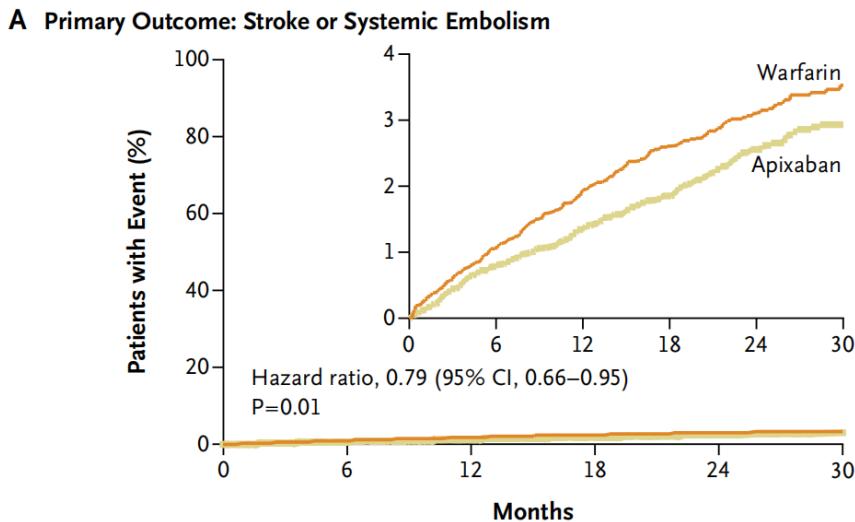


资料来源：Pallister CJ and Watson MS (2010) Haematology 336–347、国信证券经济研究所整理

# 阿哌沙班是房颤患者预防卒中风险的标准治疗

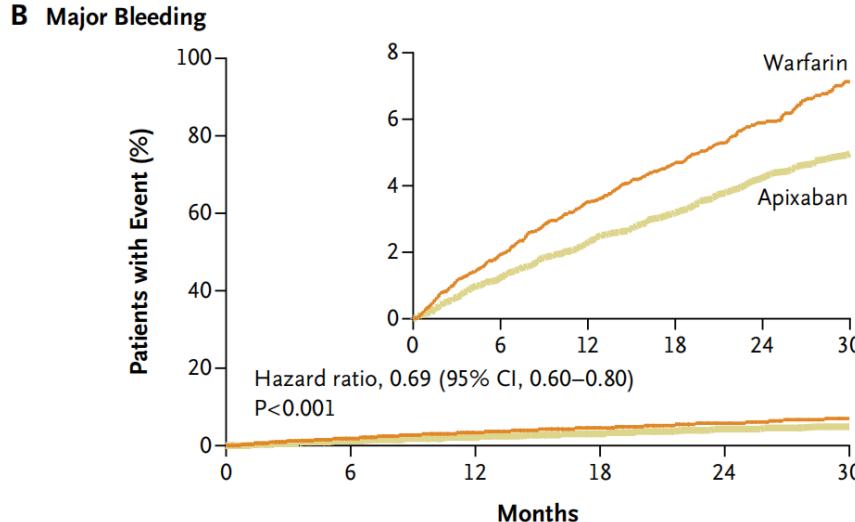
- 阿哌沙班头对头战胜华法林。在一项阿哌沙班头对头华法林的随机双盲3期临床（ARISTOTLE）中，一共入组了超过1.8万名有中风风险的房颤患者。试验的主要终点是中风或系统性栓塞的事件，阿哌沙班组vs华法林组=1.27% vs 1.60%每年（HR=0.79），阿哌沙班组出血性中风的比例下降49%，缺血性中风的比例下降8%。阿哌沙班组 vs 华法林组的全因死亡率为3.52% vs 3.94%（HR=0.89, p=0.047）。安全性方面，阿哌沙班组vs华法林组严重出血的发生=2.13% vs 3.09%每年（HR=0.69, p<0.001）。试验结果表明，对于房颤患者，阿哌沙班相比华法林在预防中风或系统性栓塞上更为优秀，且造成更少的出血，并带来更低的死亡率。
- DOACs带来患者依从性的提升。华法林在用药时需要对患者进行日常监测，且与多种食物有相互作用。DOACs无需对患者日常监测，且与食物的相互作用小。

图：阿哌沙班vs华法林中风或系统性栓塞比较



No. at Risk	Apixaban	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

图：阿哌沙班 vs 华法林严重出血事件比较



No. at Risk	Apixaban	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

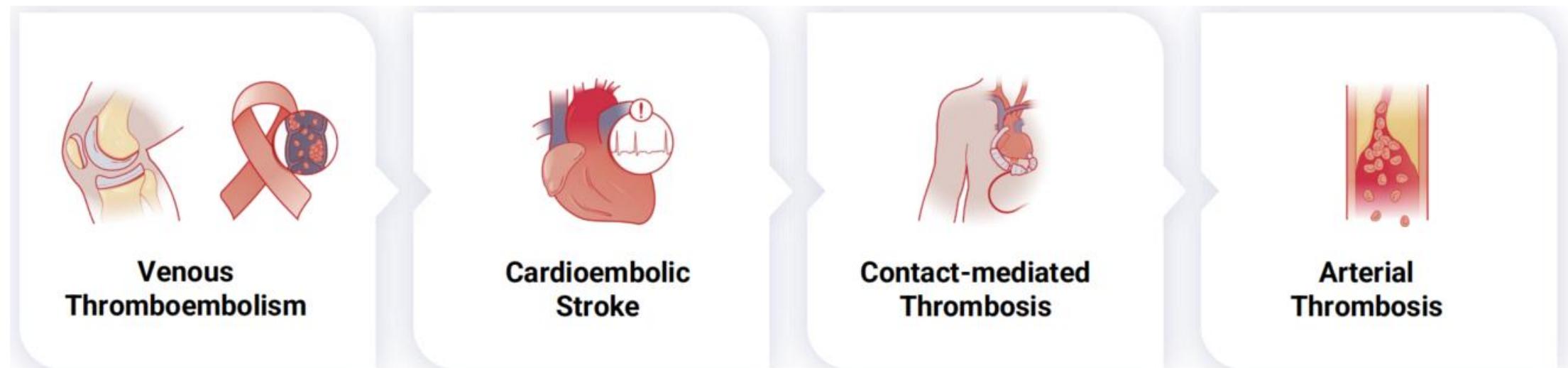
资料来源：Christopher B. Granger, et. al., N Engl J Med 2011; 365: 981–92、国信证券经济研究所整理

# 未被满足的临床需求：防止血栓生成的同时减少出血风险



- 当前抗凝SoC仍会带来一定出血风险。由于出色的安全性和有效性数据，DOACs在大量的使用场景中成为SoC。但是，由于DOACs和LMWH均作用于共同通路，使得内源性和外源性的凝血功能均受到影响，可能增加出血的风险，影响患者的治疗决策。
- FXI抑制剂是潜在更优的治疗选择。由于FXI仅位于内源性凝血通路的上游，抑制FXI可阻断病理性血栓（如静脉血栓栓塞中出现的血栓）的扩增与扩散，同时保留外源性凝血途径，有望在抗凝血的同时降低出血的风险。

图：抗凝血领域未被满足的临床需求



资料来源：Regeneron官网、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

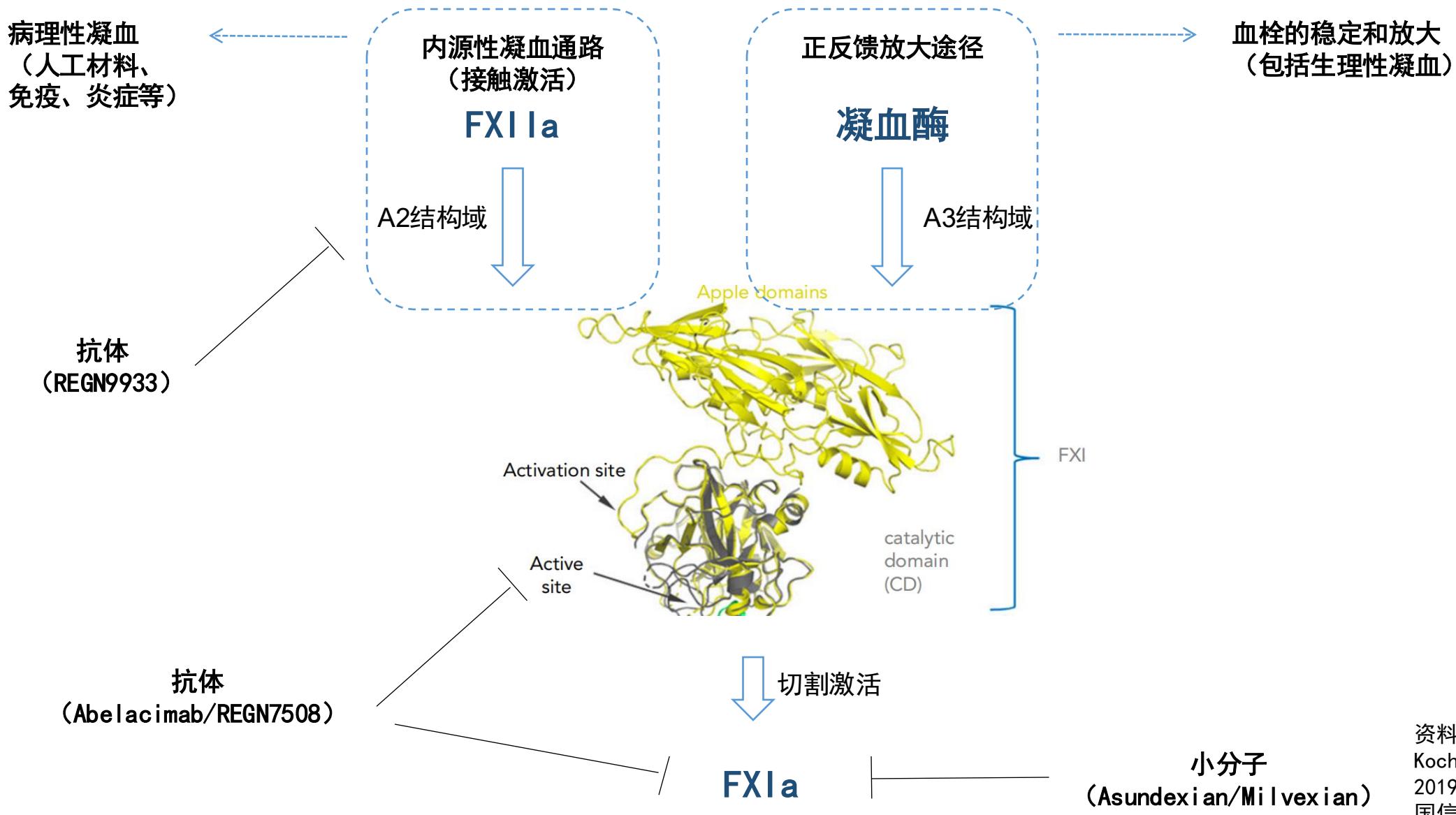
[ 01 ] 抗凝血药物：应用于多种场景，现有市场超200亿美金

[ 02 ] FXI抑制剂有望成为下一代抗凝药物

[ 03 ] 国产FXI小核酸药物研发进度领先

[ 04 ] 投资建议

## FXI/FXIa的激活机制以及不同抑制剂的机制



请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

10

# 领先的FXI/FXIa抑制剂已经进入注册性临床



■ 目前还未有获批上市的FXI/FXIa抑制剂。全球范围内看，已有多款FXI/FXIa靶向的创新药进入临床阶段，其中诺华的abelacimab（FXI单抗）、再生元的REGN7508（FXI单抗）、拜耳的asundexian（FXIa小分子抑制剂）和BMS/强生的milvexian（FXIa小分子抑制剂）均已经进入到全球3期临床阶段；恒瑞医药的SHR-2004（FXI单抗）也开启了中国的3期临床。

表：注册性临床阶段的FXI/FXIa抑制剂

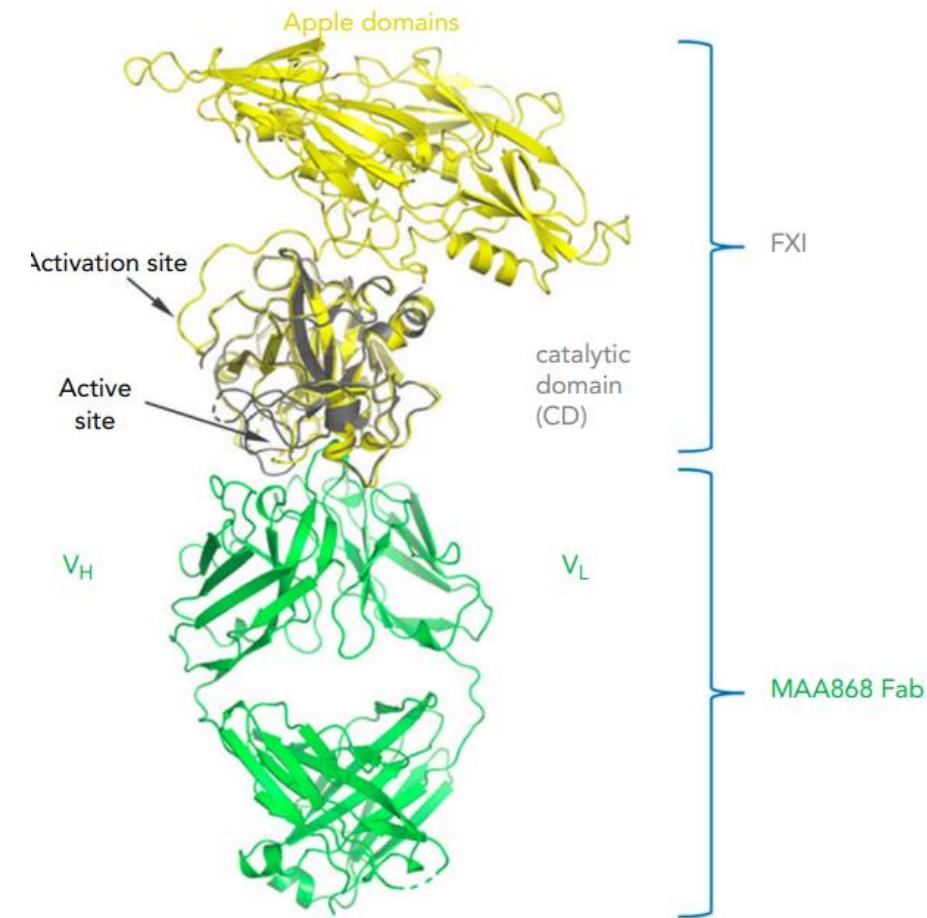
公司	产品	临床	适应症	治疗方案	主要临床终点	入组人数	FPI	完成时间
诺华	Abelacimab	ASTER	肿瘤相关静脉血栓	abelacimab vs 阿哌沙班 VTE、死亡事件数	卒中、大出血	1655	2022. 05	2026. 12
		MAGNOLIA	胃肠道肿瘤相关静脉血栓		abelacimab vs 达肝素 VTE、死亡事件数	1020	2022. 09	2026. 12
		LILAC-TIMI 76	不适合使用DOACs的房颤患者的卒中预防		abelacimab vs 安慰剂	1900	2023. 11	2026. 08
拜耳	Asundexian	OCEANIC-AF	房颤患者的卒中预防	asundexian vs 阿哌沙班 卒中、大出血	卒中、大出血	14830	2022. 11	终止
		OCEANIC-STROKE	缺血型中风患者的二次中风预防		asundexian+抗血小板 vs 抗血小板	12300	2023. 01	达到终点
BMS/强生	Milvexian	LIBREXIA-STROKE	缺血型中风患者的二次中风预防	milvexian+抗血小板 vs 抗血小板 缺血性卒中	MACE	15000	2023. 02	2026. 11
		LIBREXIA-ACS	急性冠脉综合征患者的心血管事件预防					
		LIBREXIA-AF	房颤患者的卒中预防					
再生元	REGN7508	ROXI-APEX	全膝关节置换术患者静脉血栓预防	REGN7508 vs 阿哌沙班 vs 依诺肝素 系统性VTE和VTE相关死亡的复合终点	卒中、非CNS系统性栓塞	20000	2023. 04	2026. 10
		ROXI-ASPEN	全膝关节置换术患者静脉血栓预防					
恒瑞医药	SHR-2004	SHR-2004-301	全膝关节置换术患者静脉血栓预防	SHR-2004 vs 依诺肝素 DVT、PE		1167	2025. 03	2025. 12

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- 2025年4月，诺华与Anthos Therapeutics达成协议，以最高31亿美金的价格（首付款9.25亿美金+监管、销售里程碑付款）收购Anthos Therapeutics。Anthos Therapeutics是一家临床阶段的生物制药公司，核心资产是FXI单抗abelacimab，是一款潜在的FIC药物，目前正处于3期临床阶段，适应症分别为预防房颤患者的卒中和系统性栓塞（LILAC-TIMI 76），以及癌症相关的静脉血栓（ASTER和MAGNOLIA）。针对上述两项适应症，abelacimab在2022年分别获得了FDA授予的快速通道认证（FTD）。Anthos Therapeutics成立于2019年，由诺华和Blackstone Life Sciences（出资2.5亿美元）共同创立，以推进abelacimab的临床开发。
- Abelacimab (MAA868) 是靶向FXI的催化结构域 (catalytic domain) 的单抗，能够有效地结合FXI或FXIa，达到抗凝血的作用。

图：abelacimab结构示意图



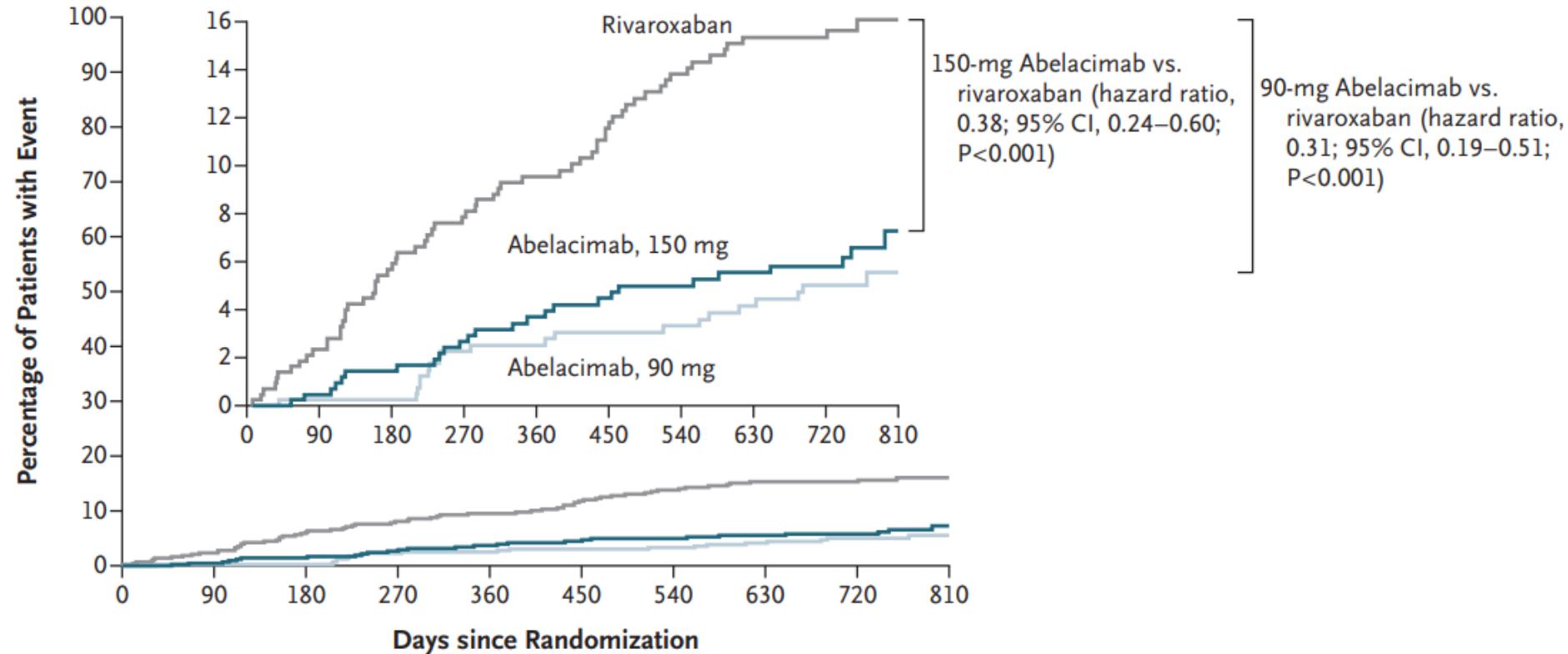
资料来源：Alexander W. Koch, et. al., Blood 2019;133(13):1507-1516、国信证券经济研究所整理

# 诺华：abelacimab在AF患者中的出血风险优于利伐沙班



- 在一项abelacimab头对头利伐沙班（rivaroxaban）的2期临床中（AZALEA-TIMI 71），共入组了1287名有中高风险的房颤患者，按1:1分组到abelacimab 150mg；abelacimab 90mg和利伐沙班组，试验的主要临床终点是严重出血或临床相关的非严重出血事件。
- 在主要临床终点上，abelacimab 150mg组：abelacimab 90mg组：利伐沙班组的严重出血或临床相关的非严重出血事件分别为2.69：1.87：8.14每100人年，HR分别为0.33和0.23，p<0.001。另外，试验中共有28名患者出现了中风或系统性栓塞，abelacimab 150mg组：abelacimab 90mg组：利伐沙班组的事件分别为1.21：1.36：0.83每100人年，HR分别为1.47和1.65；缺血性中风的事件分别为1.21：1.24：0.59每100人年，HR分别为2.06和2.10；全因死亡率分别为2.65：3.20：3.52每100人年，HR分别为0.77和0.93。在对于净临床结果（对缺血性中风、系统性栓塞、严重出血或临床相关的非严重出血、全因死亡等的综合分析）的分析中abelacimab 150mg组相对利伐沙班组的HR=0.55，abelacimab 90mg组相对利伐沙班组的HR=0.58。
- 试验结果显示，abelacimab相比利伐沙班显著降低了出血事件的发生，尤其是胃肠道出血事件。这一2期临床试验的设计并未为了检验abelacimab的有效性，虽然中风或系统性栓塞的发生率都在一个较低的水平，但abelacimab组的事件发生率在数字上高于利伐沙班组，这主要是由缺血型中风事件驱动的；abelacimab组和利伐沙班组的全因死亡率相似。Abelacimab的有效性还需在大规模的3期对照临床中进一步验证。

图：严重出血或临床相关的非严重出血事件



## No. at Risk

Rivaroxaban	428	415	392	375	365	352	339	328	310	121
Abelacimab, 150 mg	427	419	404	386	375	363	353	343	324	117
Abelacimab, 90 mg	425	413	398	378	372	357	349	338	308	117

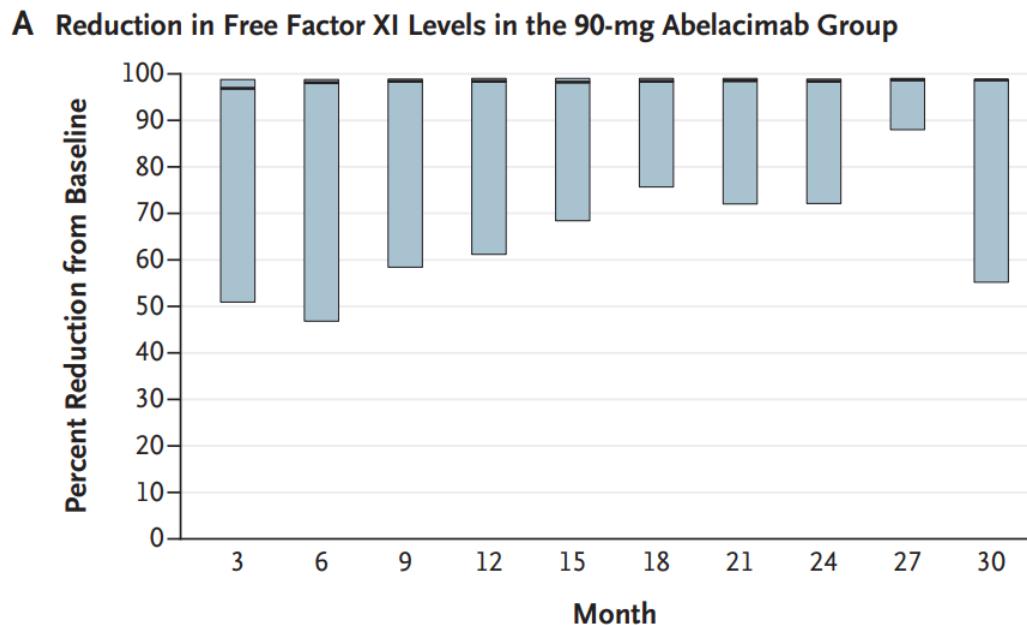
资料来源：J. P. Piccini, et. al., N ENGL J MED 392: 4, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

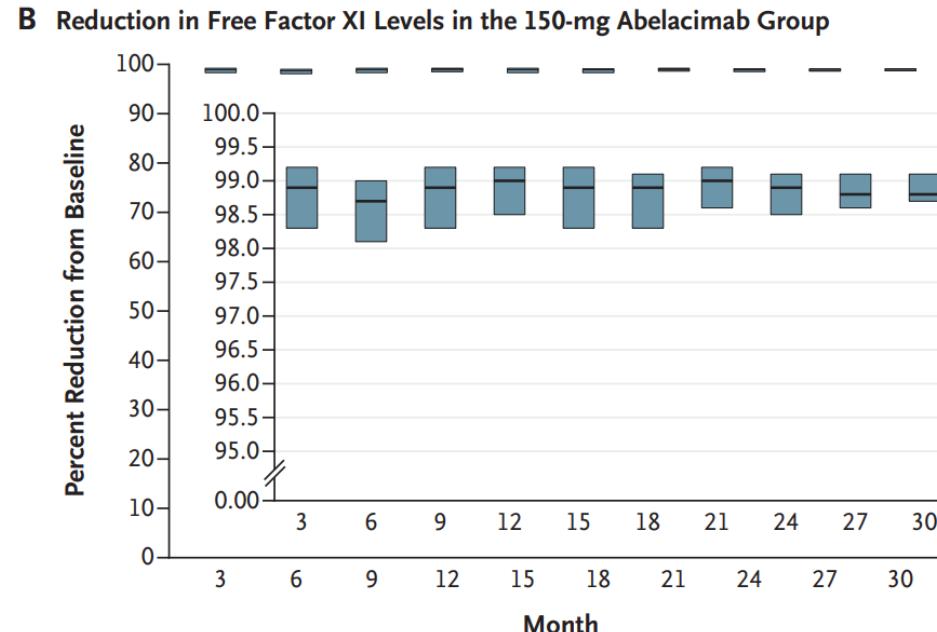
# 诺华：abelacimab可大幅降低患者体内的FXI水平

- 药代动力学数据显示，每月一次的abelacimab皮下注射可以带来持续的游离FXI水平下降：3个月时，abelacimab 90mg组的中位下降比例为97%，150mg组的中位下降比例为99%。

图：Abelacimab 90mg组游离FXI下降程度



图：Abelacimab 150mg组游离FXI下降程度



资料来源：J. P. Piccini, et. al., N ENGL J MED 392: 4, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

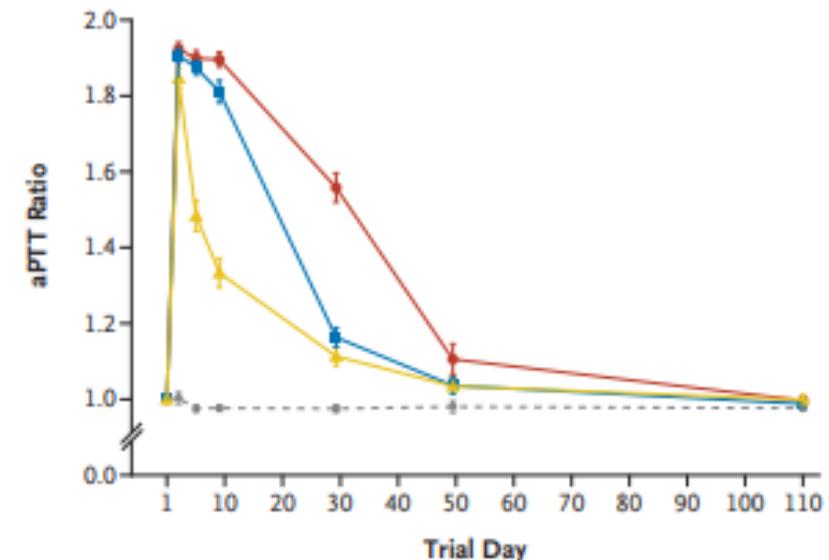
# 诺华：abelacimab在膝关节置换术后预防血栓优于依诺肝素

■ 在一项abelacimab头对头依诺肝素在膝关节置换术后预防血栓的临床试验中，412名患者被随机分配至abelacimab 30mg/75mg/150mg和依诺肝素组。试验的主要有效性终点是VTE，主要安全性终点是大出血和临床相关非大出血的复合终点。试验结果显示，abelacimab 30mg/75mg/150mg和依诺肝素组的VTE发生比例分别为13% vs 5% vs 4% vs 22%；30mg组非劣效于依诺肝素，75/150mg组优效于依诺肝素。安全性事件数发生率均很低，分别为2% vs 2% vs 0% vs 0%。

图：临床有效性数据

Outcome	Abelacimab, 30 mg	Abelacimab, 75 mg	Abelacimab, 150 mg	Enoxaparin, 40 mg
<b>Efficacy</b>				
No. of patients evaluated	102	99	98	101
Primary efficacy outcome: venous thromboembolism†				
Any event — no. of patients (%)	13 (13)	5 (5)	4 (4)	22 (22)
Risk difference, abelacimab vs. enoxaparin — percentage points (95% CI)	-9.2 (-19.4 to 1.1)	-16.8 (-26.0 to -7.6)	-17.8 (-26.7 to -8.8)	NA
P value for superiority of abelacimab to enoxaparin	0.08	<0.001	<0.001	NA
Components of the primary efficacy outcome — no. (%)				
Symptomatic venous thromboembolism	0	0	0	1 (1)‡
Asymptomatic deep-vein thrombosis	13 (13)	5 (5)	4 (4)	21 (21)
Proximal deep-vein thrombosis	1 (1)	0	0	2 (2)
Distal deep-vein thrombosis	12 (12)	5 (5)	4 (4)	20 (20)‡

图：aPTT曲线



资料来源：Peter Verhamme et. al., N Engl J Med 2021;385: 609-17, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# FXI/FXIa抑制剂临床格局



候选药物/适应症	房颤患者卒中预防	关节置换术后VTE预防	肿瘤相关VTE预防	导管相关VTE预防	卒中患者二级预防	ACS后心血管事件预防
SoC	DOACs	DOACs、LMWH	DOACs、LMWH		抗血小板治疗	抗血小板治疗
诺华 Abelacimab	vs 利伐沙班 血栓事件数字较高 出血风险显著优效  LILAC (不适用DOAC) vs 安慰剂 data: 2026E	vs 依诺肝素 TVE发生率显著优效 出血风险相近	ASTER vs 阿哌沙班 MAGNOLIA vs 达肝素 data: 2026E			

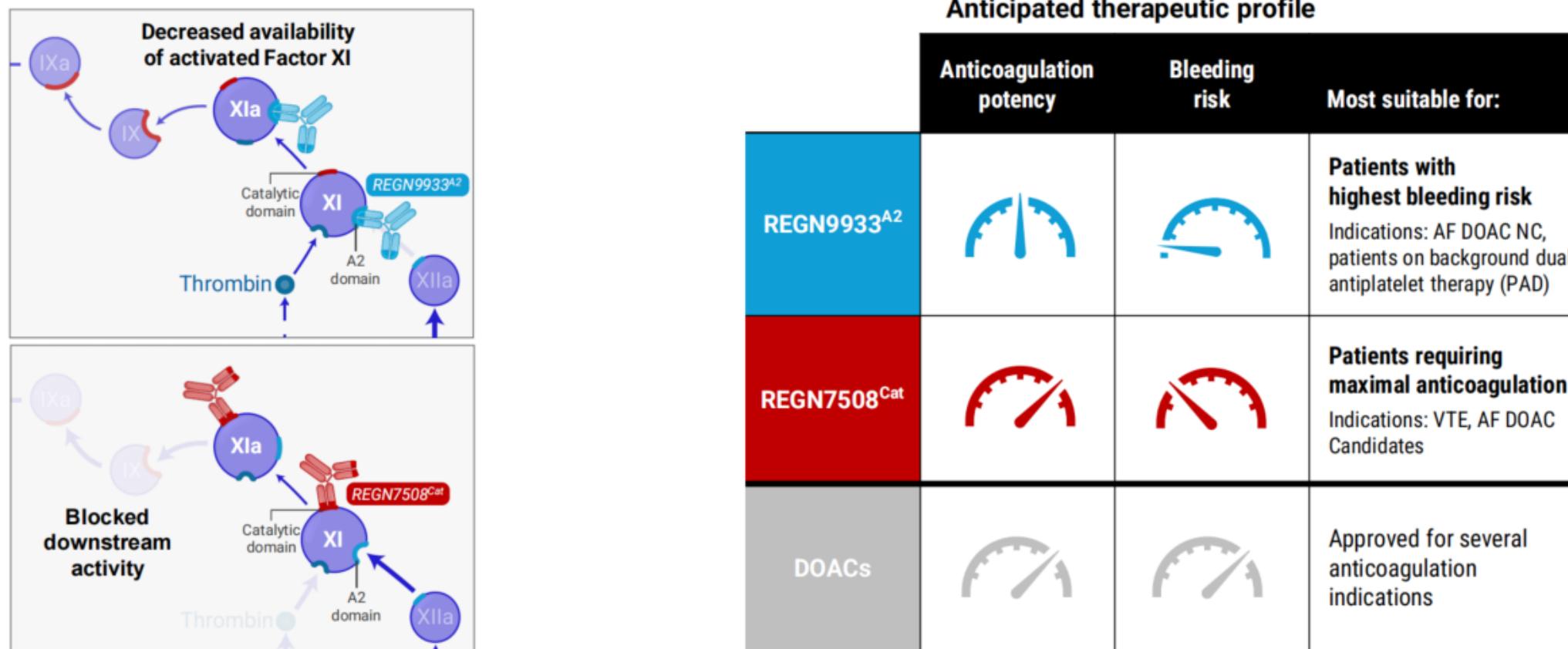
资料来源：clinicaltrials、国信证券经济研究所整理。注：灰色底纹表示ph1/2临床，蓝色底纹表示ph3临床。

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 再生元：布局两款差异化单抗

- 再生元的REGN9933 (A2) 是靶向FXI的A2结构域的单抗，阻断FXI被FXIIa激活的途径（不影响FXIa的激活），模拟FXII因子缺乏的场景，REGN的设计适用于高出血风险的患者，包括不适用DOACs的房颤患者、PICC（静脉置入导管）的患者以及外周动脉疾病（PAD）的患者。
- 再生元的REGN7508 (Cat) 靶向FXI的催化结构域，对于FXI的凝血功能有强效的抑制，布局各个抗凝血适应症，尤其是追求抗凝有效性的患者，如关节置换手术或癌症相关的VTE。

图：抗凝血领域未被满足的临床需求



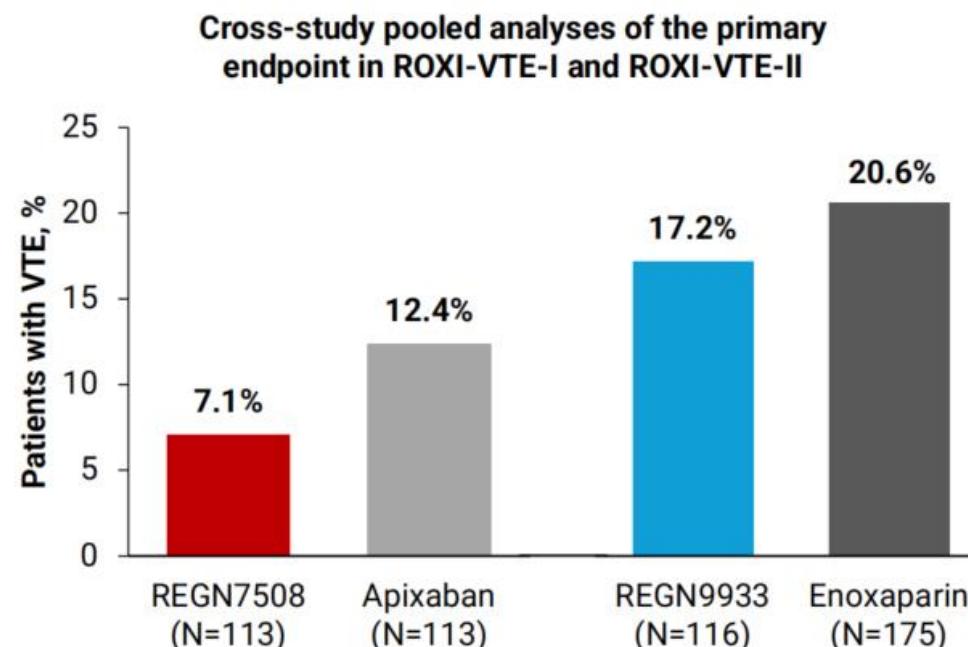
资料来源：Regeneron  
官网、国信证券经济  
研究所整理

# 再生元：2期临床验证术后抗血栓的有效性及安全性

■ 在2项膝关节置换术后抗凝血的2期临床中，主要临床终点是截至术后12天的VTE发生率。数据表明，REGN7508 (Cat) 优于依诺肝素（7.1% vs 20.6），并在数值上低于阿哌沙班（7.1% vs 12.4）；REGN9933 (A2) 在数值上低于依诺肝素（17.2% vs 20.6）。在两项研究的所有试验组中，均未发生重大或临床相关非重大出血事件。轻微出血事件发生率和输血率均较低，且在各试验组间相当，与手术场景下的预期发生率一致。未发生归因于研究药物的严重不良事件。

图：膝关节置换术后抗血栓2期临床（ROXI-VTE-I & ROXI-VTE-II）有效性数据

THE LANCET



## Risk difference in VTE incidence, % (95% CI)

REGN7508<sup>Cat</sup> vs pooled enoxaparin: -13.6 (-21.1 to -6.0)

REGN9933<sup>A2</sup> vs pooled enoxaparin: -3.5 (-12.7 to 5.7)

REGN7508<sup>Cat</sup> vs apixaban: -5.3 (-13.2 to 2.4)

## Key Efficacy Findings:

- **REGN7508<sup>Cat</sup>** – single infusion demonstrated superior efficacy vs. Lovenox (enoxaparin, SC daily) and demonstrated numerically lower VTE rate vs. Eliquis (apixaban, orally twice daily)
- **REGN9933<sup>A2</sup>** – single infusion demonstrated numerically lower VTE rate vs. Lovenox (enoxaparin, SC daily)

资料来源：Regeneron  
官网、国信证券经济  
研究所整理

# 再生元：2期临床验证预防导管相关的血栓的有效性及安全性

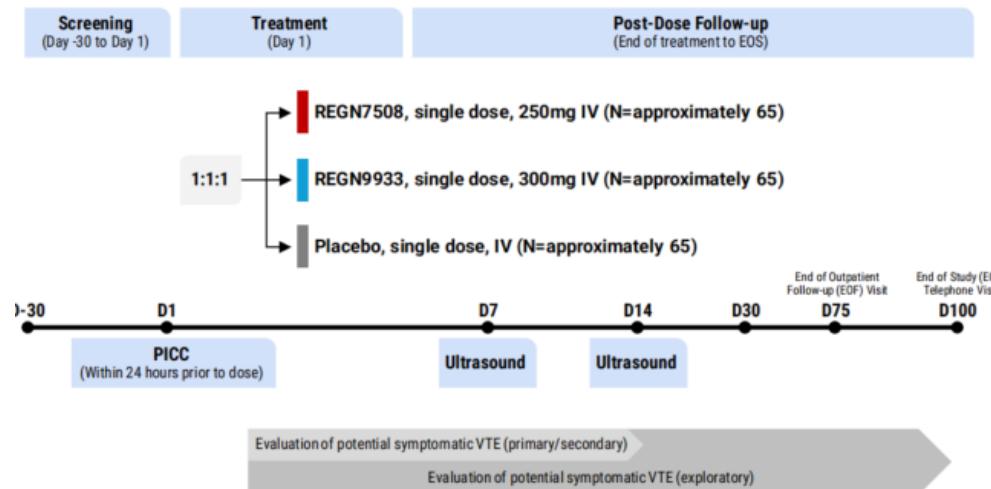


- 在预防导管相关的血栓2期临床（ROXI-CATH）研究中，患者接受REGN7508、REGN9933或安慰剂进行治疗，与安慰剂相比，REGN7508降低66%的血栓风险，REGN降低47%的血栓风险。

图：预防导管相关的血栓2期临床（ROXI-CATH）有效性数据

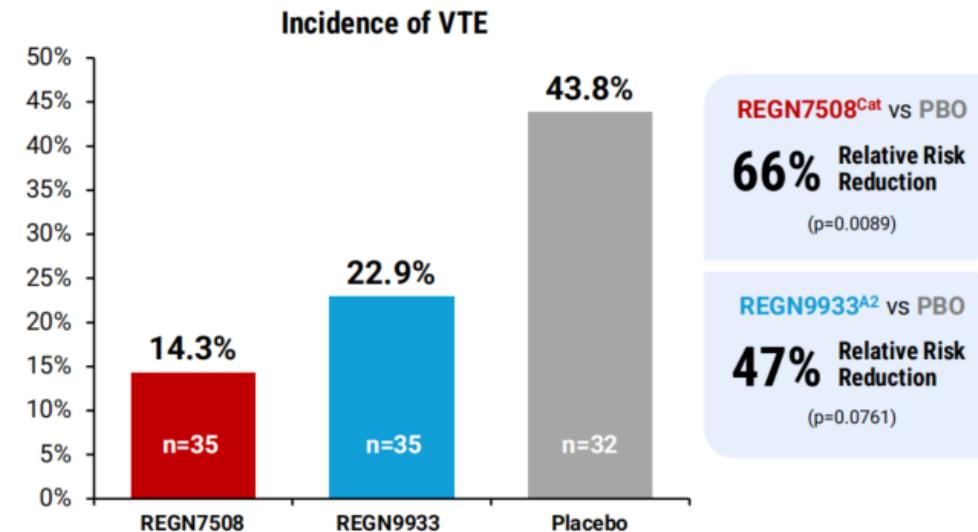
## Phase 2 ROXI-CATH schema & rationale

- Study looked at patients with catheters inserted for various reasons; 55% of patients in this analysis were cancer patients
- Catheters increase risk of blood clotting (VTE)



## Results of the interim analysis (50% enrollment)

- Factor XI antibodies are efficacious for clot prevention in patients with catheter-associated thrombosis
- No new safety signals were observed with FXI antibodies



资料来源：Regeneron  
官网、国信证券经济  
研究所整理

# 再生元：REGN7508率先进入3期临床，适应症布局广泛



图：再生元FXI单抗临床计划

Patient Segment	Study	Target Enrollment	Treatment Period	Est. Study Start	Est. Primary Completion
 <b>Post-Total Knee Replacement (TKR) VTE</b> U.S. ~2M	<b>ROXI-APEX</b> (Cat vs. apixaban vs. enoxaparin)	~2,000	Single dose	enrolling	1Q 2027
	<b>ROXI-ASPEN</b> (Cat vs. aspirin)	~2,000	Single dose	Nov 2025	2027
 <b>Cancer-Associated VTE Prevention</b> U.S. ~950k	<b>Primary prevention</b> 100k	<b>ROXI-CAT I</b> (Cat vs. placebo)	~850	6 mos	1H26
	<b>Secondary prevention</b> 850k	<b>ROXI-CAT II</b> (Cat vs. apixaban)	~1,500	6 mos +	1H26
 <b>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF)</b> U.S. ~8M	<b>DOAC candidates</b> ~6.4M (80%)	<b>ROXI-ATLAS Ph2*</b> (Cat vs. A2 vs. apixaban)	~1,200	3 mos	enrolling
		<b>ROXI-EVEREST</b> (Cat vs. apixaban)	~12,400	16-36 mos	2026
	<b>DOAC non-candidates</b> ~1.6M (20%)	<b>ROXI-INCLINE</b> (Cat vs. A2 vs. placebo)	~2,650	12-36 mos	1H26
	<b>Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)-Associated Thrombosis</b>	<b>ROXI-PEAK</b> (Cat and A2 vs. placebo)	~2,050	Duration of PICC line	2026
	<b>Peripheral Artery Disease (PAD)</b> <b>Post-Revascularization</b> U.S. ~310k	<b>ROXI-PALISADE</b> (Cat vs. A2 vs. rivaroxaban or placebo)	~7,050	~19 mos	1H26

资料来源：Regeneron官网、国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# FXI/FXIa抑制剂临床格局

候选药物/适应症	房颤患者卒中预防	关节置换术后VTE预防	肿瘤相关VTE预防	导管相关VTE预防	卒中患者二级预防	ACS后心血管事件预防
SoC	DOACs	DOACs、LMWH	DOACs、LMWH		抗血小板治疗	抗血小板治疗
诺华 Abelacimab	vs 利伐沙班 血栓事件数字较高 出血风险显著优效  LILAC (不适用DOAC) vs 安慰剂 data: 2026E	vs 依诺肝素 TVE发生率显著优效 出血风险相近	 ASTER vs 阿哌沙班 MAGNOLIA vs 达肝素 data: 2026E			
再生元 REGN7508		vs 阿哌沙班/依诺肝素 TVE数字优效/显著优效 出血风险相近  R-ASPEN vs 阿司匹林 R-APEX vs 阿哌沙班/依诺肝素 data: 2027E		vs 安慰剂 TVE发生率显著优效		

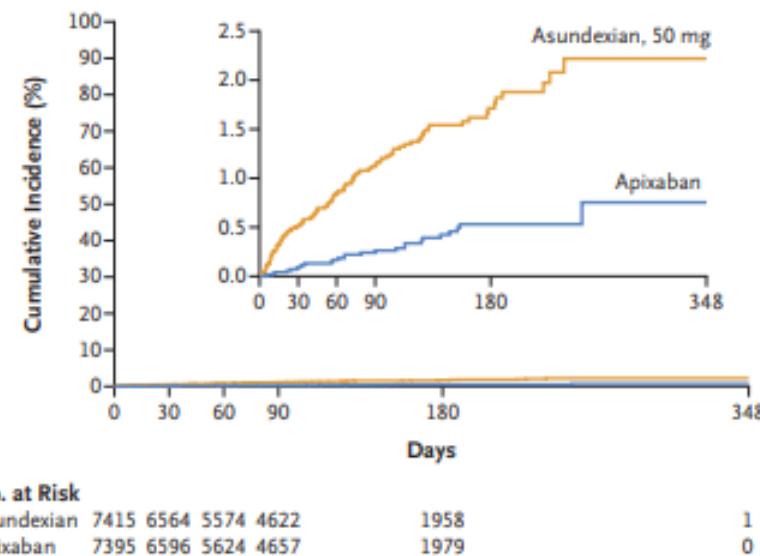
资料来源：clinicaltrials、国信证券经济研究所整理。注：灰色底纹表示ph1/2临床，蓝色底纹表示ph3临床。

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

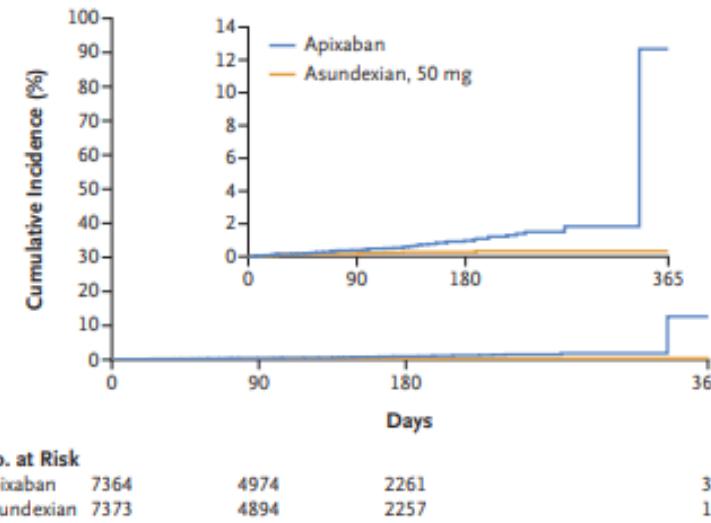
# 拜耳：Asundexian 3期临床一胜一败

- Asundexian是拜耳开发的一款FXIa小分子抑制剂，已经开启两项3期临床，分别是房颤患者的卒中预防（OCEANIC-AF）和卒中患者的二级预防（OCEANIC-STROKE），其中OCEANIC-AF因有效性不足而提前终止，OCEANIC-STROKE达到主要临床终点。
- OCEANIC-AF是一项asundexian头对头阿哌沙班预防房颤患者卒中风险的3期临床，14810位患者按1:1随机分配至asundexian 50mg组和阿哌沙班组，中风或系统性栓塞的发生率分别为1.3% (98 pts) vs 0.6% (26 pts)， $HR=3.79$  (2.46–5.83)，大出血的发生率分别为0.2% (17 pts) vs 0.7% (53 pts)， $HR=0.32$  (0.18–0.55)。相比阿哌沙班，asundexian有更高的卒中比例和更低的出血比例。
- OCEANIC-STROKE是一项asundexian联合抗血小板治疗头对头安慰剂联合抗血小板治疗针对卒中患者的二级预防的3期临床，2025年11月23日，拜耳宣布试验达到主要临床终点：asundexian减少卒中风险的同时没有增加出血的风险。拜耳准备在全球范围内递交上市申请，并在后续的学术会议上展示临床数据。

图：卒中或系统性栓塞事件数



图：大出血事件数



资料来源：J. P. Piccini, et. al., N ENGL J MED 392: 1, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

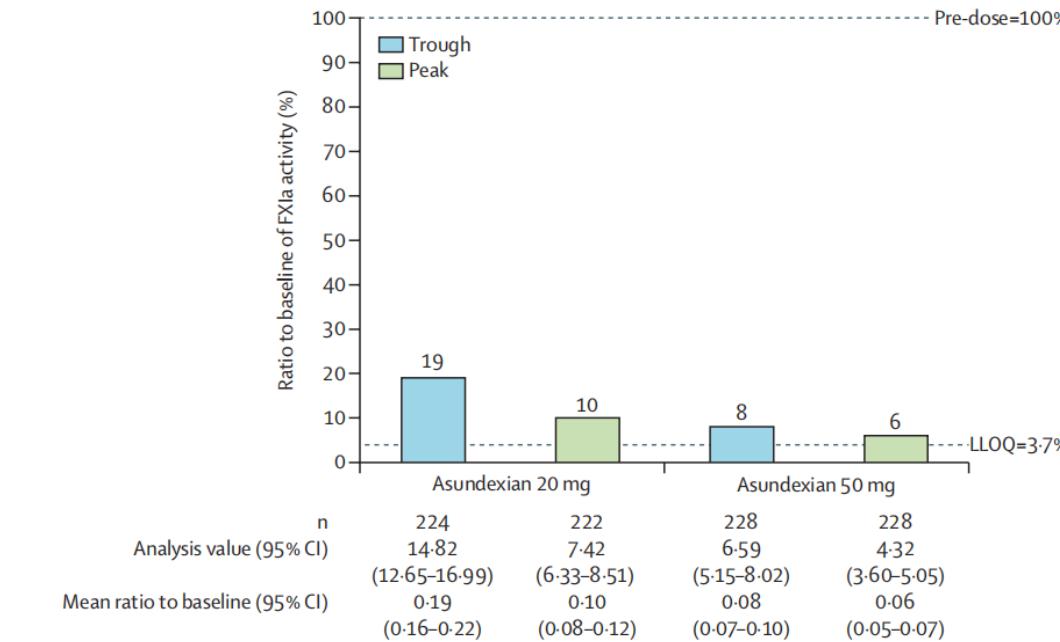
# 拜耳：OCEANIC-AF miss主要有效性终点的可能原因



■ 在房颤患者中，asundexian比阿哌沙班出现了更多的卒中和系统性栓塞风险，可能的原因是：

- 有可能的逃逸机制，特别是对于前期使用其他DOACs的房颤患者；
- Asundexian 50mg的剂量可能不足以有效地抑制FXI活性，根据2期临床PACIFIC-AF的数据，asundexian 50mg可以在峰浓度达到94%的抑制，在谷浓度达到92%的抑制。为了有效地抑制血栓生成，对FXI活性完全或是接近完全(>99%)的抑制可能是必须的；
- Asundexian是FXIa的小分子抑制剂，是否需要上下游的抑制、或是对FXI和FXIa同时的抑制仍是未知；
- 对照组阿哌沙班的卒中比例低于历史数据。

图：相对基线的FXI活性抑制



资料来源：J. P. Piccini et. al., Lancet 2022, 国信证券经济研究所整理

# 拜耳：急性MI后的心血管事件预防 (PACIFIC-AMI)



图：PACIFIC-AMI安全性和有效性数据

	Asundexian 10 mg (n=395)	Asundexian 20 mg (n=397)	Asundexian 50 mg (n=402)	Asundexian total (n=1194)	Placebo (n=399)	Total (n=1593)
Safety outcomes						
BARC bleeding, type 2, 3, or 5	30 (7.59)	32 (8.06)	42 (10.45)	104 (8.71)	36 (9.02)	140 (8.79)
Type 2	27 (6.84)	29 (7.30)	39 (9.70)	95 (7.96)	31 (7.77)	126 (7.91)
Type 3	5 (1.27)	3 (0.76)	3 (0.75)	11 (0.92)	5 (1.25)	16 (1.00)
Type 5	0	0	0	0	0	0
All bleeding	70 (17.72)	75 (18.89)	82 (20.40)	227 (19.01)	85 (21.30)	312 (19.59)
	Asundexian 10 mg (n=397)	Asundexian 20 mg (n=401)	Asundexian 50 mg (n=402)	Asundexian 20 mg + 50 mg (n=803)	Placebo (n=401)	Total (n=1601)
Efficacy outcomes						
Cardiovascular death, MI, stroke, or stent thrombosis	27 (6.80)	24 (5.99)	22 (5.47)	46 (5.73)	22 (5.49)	95 (5.93)
Cardiovascular death	7 (1.76)	4 (1.00)	5 (1.24)	9 (1.12)	2 (0.50)	18 (1.12)
MI	18 (4.53)	20 (4.99)	18 (4.48)	38 (4.73)	17 (4.24)	73 (4.56)
Stroke	4 (1.01)	3 (0.75)	0	3 (0.37)	2 (0.50)	9 (0.56)
Ischemic stroke	4 (1.01)	2 (0.50)	0	2 (0.25)	2 (0.50)	8 (0.50)
Hemorrhagic stroke	0	1 (0.25)	0	1 (0.12)	0	1 (0.06)
Stent thrombosis	4 (1.01)	5 (1.25)	4 (1.00)	9 (1.12)	4 (1.00)	17 (1.06)
All-cause mortality	10 (2.52)	7 (1.75)	10 (2.49)	17 (2.12)	7 (1.75)	34 (2.12)

资料来源：Sunil Rao et. al., Circulation 2022, 国信证券经济研究所整理

# FXI/FXIa抑制剂临床格局

候选药物/适应症	房颤患者卒中预防	关节置换术后VTE预防	肿瘤相关VTE预防	导管相关VTE预防	卒中患者二级预防	ACS后心血管事件预防
SoC	DOACs	DOACs、LMWH	DOACs、LMWH		抗血小板治疗	抗血小板治疗
诺华 Abelacimab	vs 利伐沙班 血栓事件数字较高 出血风险显著优效  LILAC (不适用DOAC) vs 安慰剂 data: 2026E	vs 依诺肝素 TVE发生率显著优效 出血风险相近	  ASTER vs 阿哌沙班 MAGNOLIA vs 达肝素 data: 2026E			
再生元 REGN7508		vs 阿哌沙班/依诺肝素 TVE数字优效/显著优效 出血风险相近		vs 安慰剂 TVE发生率显著优效		
拜耳 Asundexian	OCEANIC-AF vs 阿哌沙班 因有效性提前终止				vs 安慰剂 有效性终点相近 出血风险相近	vs 安慰剂 (急性MI) 有效性事件相近 出血风险相近

资料来源：clinicaltrials、国信证券经济研究所整理。注：灰色底纹表示ph1/2临床，蓝色底纹表示ph3临床。

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- Milvexian是BMS和强生合作开发的FXIa小分子抑制剂，目前已经开启了三项3期临床：卒中患者的二级预防（LIBREXIA-STROKE）、房颤患者的卒中预防（LIBREXIA-AF）和急性冠脉综合征（ACS）患者的心血管事件预防（LIBREXIA-ACS/提前终止）。
- 在早期的临床中，milvexian进行了一项头对头安慰剂（联合抗血小板治疗）针对卒中患者的二级预防的2期临床（AXIOMATIC-SSP），2366位患者按1:1:1:1:2的比例分配至milvexian 25mg QD, milvexian 25mg/50mg/100mg/200mg BID和安慰剂组中。结果显示，milvexian并未达到主要有效性终点（有症状的缺血性卒中和无症状的脑梗复合终点），这主要是因为试验组和对照组在无症状的脑梗无差异（占主要有效性终点的66%），milvexian减少了有症状的缺血性卒中的发生比例；安全性方面，milvexian相比安慰剂组的出血事件有数值上的提升（无显著性）。

图：AXIOMATIC-SSP有效性数据

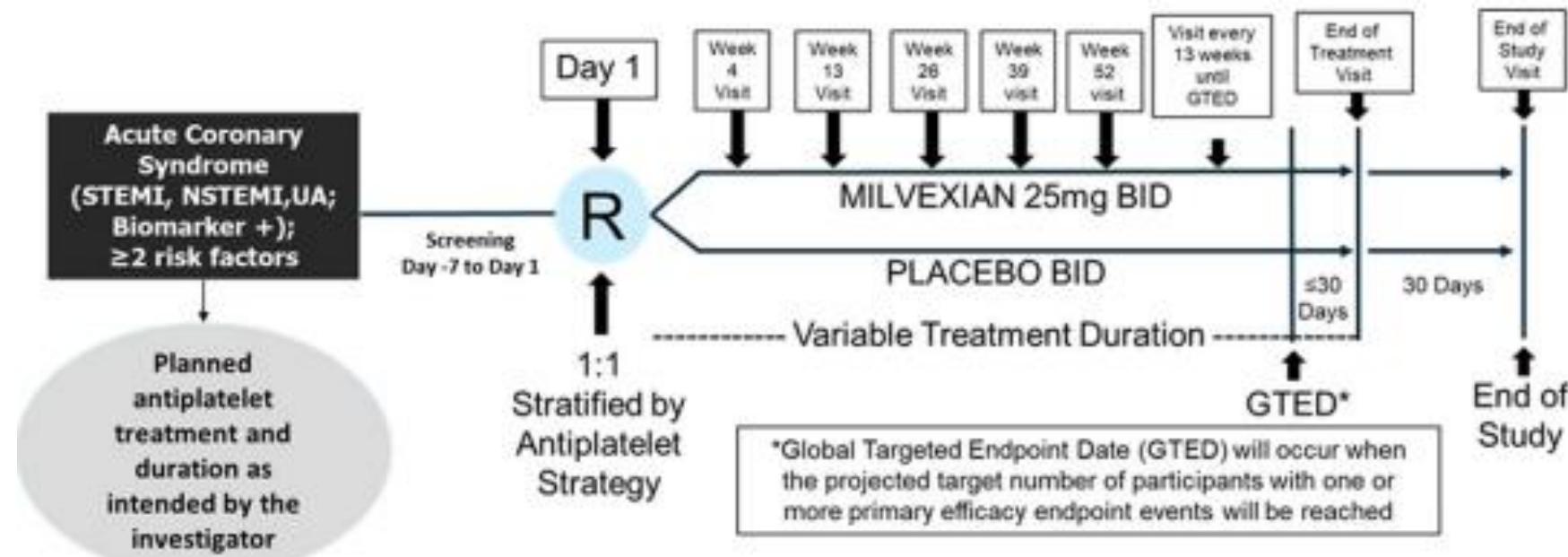
	Placebo (n=625)	25 mg milvexian once daily (n=308)	25 mg milvexian twice daily (n=287)	50 mg milvexian twice daily (n=306)	100 mg milvexian twice daily (n=277)	200 mg milvexian twice daily (n=317)
Participants with composite event*	104 (17%)	50 (16%)	53 (18%)	43 (14%)	41 (15%)	52 (16%)
Symptomatic ischaemic stroke	38 (6%)	15 (5%)	12 (4%)	13 (4%)	11 (4%)	27 (9%)
Covert infarcts	66 (11%)	35 (11%)	41 (14%)	30 (10%)	30 (11%)	25 (8%)
Model-based estimate for composite event (90.2% CI)†	16.8% (14.5 to 19.1)	16.7% (14.8 to 18.6)	16.6% (14.8 to 18.3)	15.6% (13.9 to 17.5)	15.4% (13.4 to 17.6)	15.3% (12.8 to 19.7)
RR (90.2% CI), model-based analysis†	..	0.99 (0.91 to 1.05)	0.99 (0.87 to 1.11)	0.93 (0.78 to 1.11)	0.92 (0.75 to 1.13)	0.91 (0.72 to 1.26)
Risk difference (90.2% CI) versus placebo, model-based analysis‡	..	-0.1 (-1.7 to 0.8)	-0.2 (-2.4 to 1.6)	-1.2 (-4.0 to 1.7)	-1.4 (-4.6 to 2.0)	-1.5 (-5.1 to 3.9)

资料来源：Mukul Sharma et. al., Lancet Neurol 2024、国信证券经济研究所整理

# BMS/强生：Librexia-ACS实验设计

■ Librexia-ACS是Milvexian联合抗血小板治疗头对头安慰剂联合抗血小板预防ACS患者MACE事件的3期临床试验，试验计划入组16000名患者，1:1随机分配至Milvexian组（25mg BID）或安慰剂组。试验的主要有效性终点是首次出现MACE事件的时间（优效假设），主要安全性终点是BARC 3c/5出血事件。2025年11月，在预先设计的IDMC中期分析之后，因有效性不足而提前终止。

图：Librexia-ACS试验设计

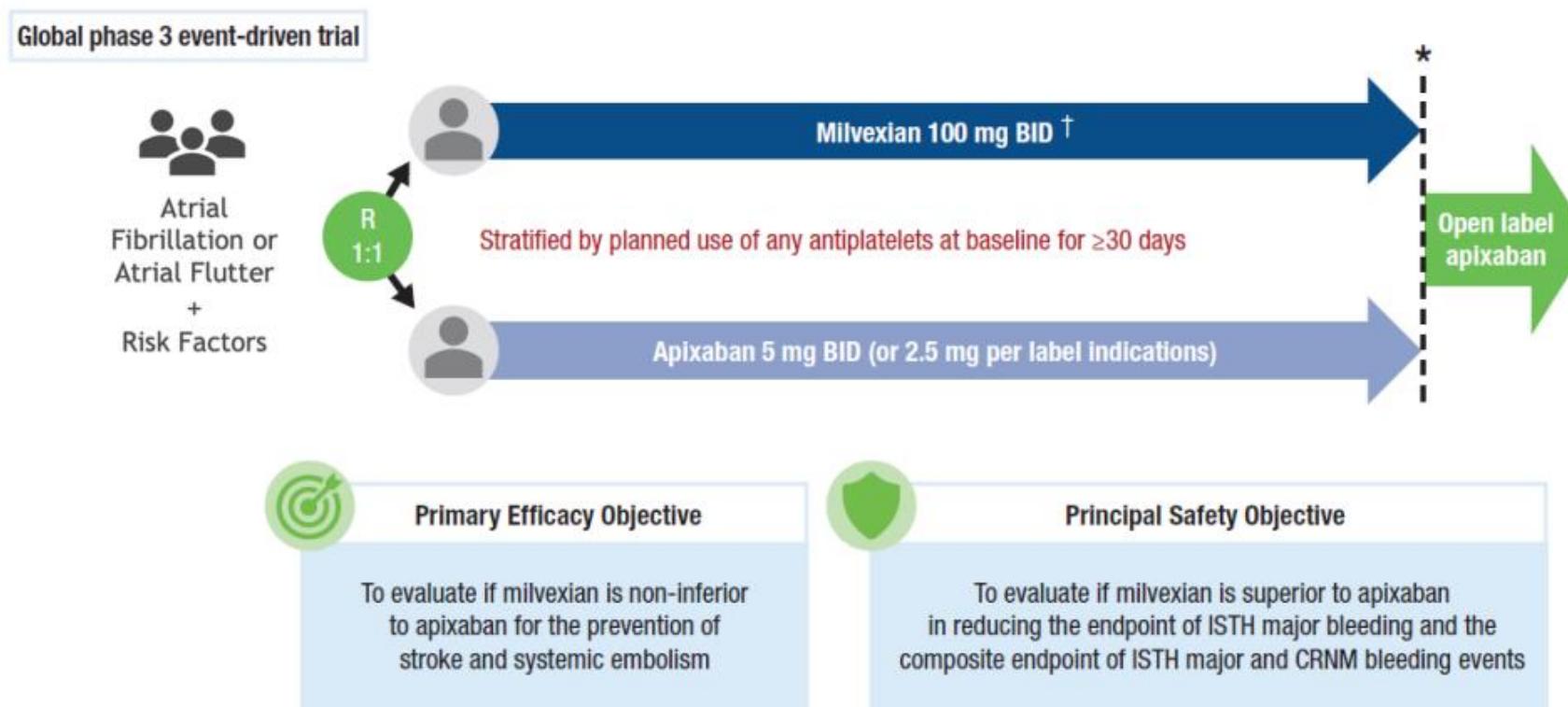


Primary Efficacy Endpoint: MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) which is the composite of CV Death, MI, and Ischemic Stroke  
Principal Safety Endpoint: BARC 3c and 5

资料来源：Sneha S. Jain et. al., Am Heart J 2024;277:145 – 158、  
国信证券经济研究所整理

■ Librexia-AF是Milvexian头对头阿哌沙班预防房颤患者卒中和系统性栓塞的3期临床试验，试验计划入组20000名患者，1: 1随机分配至Milvexian组（100mg BID）或阿哌沙班组（5mg BID）。试验的主要有效性终点是卒中和系统性栓塞事件数（非劣效假设），试验的主要安全性终点是ISTH大出血和大出血/临床相关非大出血复合终点（优效假设）。试验正在进行中，预计将于2026年读出临床数据。

## 图：Librexia-AF试验设计



BID, twice daily; CAD, coronary artery disease; CRNM, clinically relevant non-major; ISTH, International Society of Thrombosis and Hemostasis; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease

资料来源：Stanford官网、  
国信证券经济研究所整理

# FXI/FXIa抑制剂临床格局

候选药物/适应症	房颤患者卒中预防	关节置换术后VTE预防	肿瘤相关VTE预防	导管相关VTE预防	卒中患者二级预防	ACS后心血管事件预防
SoC	DOACs	DOACs、LMWH	DOACs、LMWH		抗血小板治疗	抗血小板治疗
诺华 Abelacimab	vs 利伐沙班 血栓事件数字较高 出血风险显著优效  LILAC (不适用DOAC) vs 安慰剂 data: 2026E	vs 依诺肝素 TVE发生率显著优效 出血风险相近	  ASTER vs 阿哌沙班 MAGNOLIA vs 达肝素 data: 2026E			
再生元 REGN7508		vs 阿哌沙班/依诺肝素 TVE数字优效/显著优效 出血风险相近	  R-ASPEN vs 阿司匹林 R-APEX vs 阿哌沙班/依诺肝素 data: 2027E	vs 安慰剂 TVE发生率显著优效		
拜耳 Asundexian	OCEANIC-AF vs 阿哌沙班 <b>因有效性提前终止</b>				vs 安慰剂 有效性终点相近 出血风险相近	vs 安慰剂 (急性MI) 有效性事件相近 出血风险相近
BMS/强生 Milvexian	Librexia-AF vs 阿哌沙班 data: 2026E				vs 安慰剂 有效性终点相近 出血风险相近	Librexia-ACS vs 安慰剂 <b>因有效性提前终止</b>

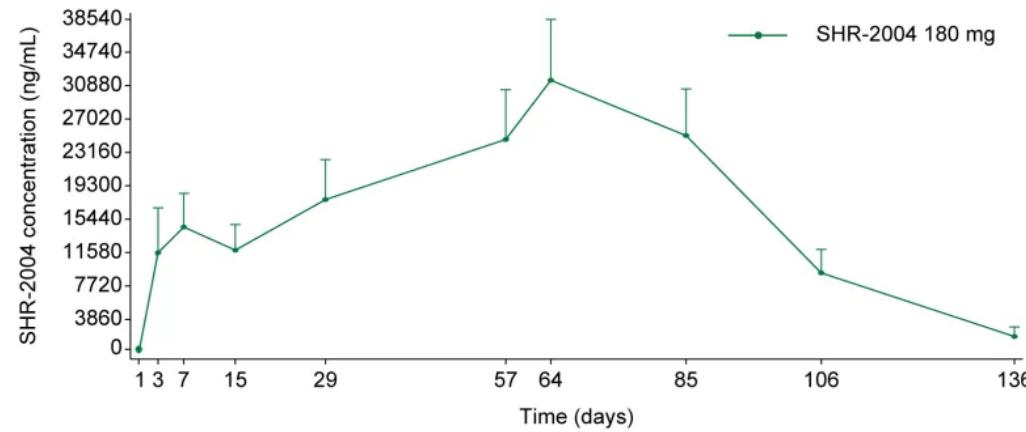
资料来源：clinicaltrials、国信证券经济研究所整理。注：灰色底纹表示ph1/2临床，蓝色底纹表示ph3临床。

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

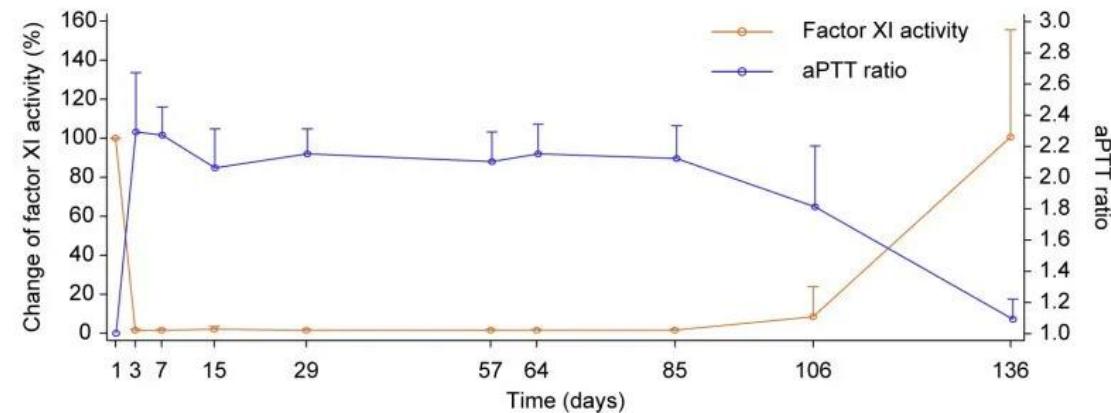
# 恒瑞医药：SHR-2004进入3期临床

- SHR-2004是恒瑞医药研发的FXI单抗，于2025年2月开启3期临床，用以预防膝关节成形术患者的静脉血栓，是首个进入3期临床的国产FXI/FXIa抑制剂。
- 在一项开放标签Ib期临床研究中，10名房颤患者接受SHR-2004 180mg Q2W治疗（合计6次）。房颤患者首次180mg给药后，D2可观察到PK血药浓度快速升高，多次给药后血药浓度至D57接近稳态。首次给药后2天aPTT平均延长2.29倍，FXI接近完全抑制（较基线比值为1.55%），即PD效应达到平台期，在整个治疗期内（D3至D85）均保持稳定。末次给药后35天aPTT仍延长1.8倍，FXI活性抑制率为91%（较基线比值为8.46%）；末次给药后65天（D136）PK血药浓度和PD效应基本恢复至基线水平。

图：SHR-2004平均血浆浓度-时间曲线图



图：aPTT延长倍数及FXI活性较基线变化百分比



资料来源：恒瑞医药官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

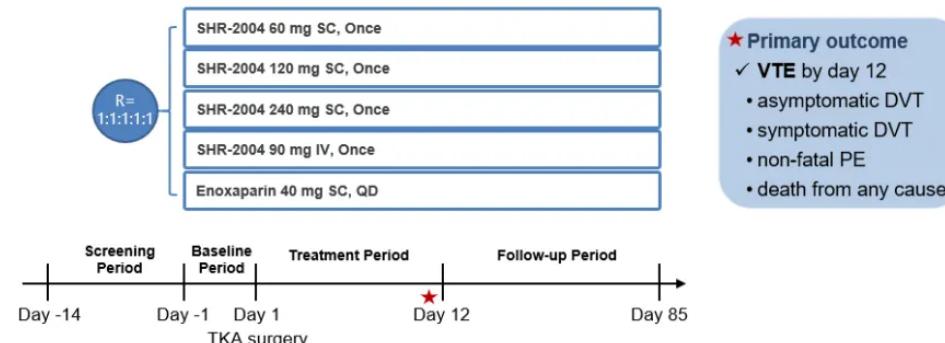
## 图：SHR-2004 vs 依诺肝素关节置换术后VTE预防2期临床试验设计及临床数据

A multicenter, randomized, active-comparator-controlled phase 2 study (NCT05752461)

Eligible patients: 40-80 years who scheduled for elective unilateral TKA

Administration: • SHR-2004: Once, between 4 and 8 hours after surgery

• Enoxaparin: QD, starting  $\geq 12$  hours before surgery or 12-24 hours after surgery



TKA, total knee arthroplasty; VTE, venous thromboembolism; DVT, deep-vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; SC, subcutaneously; IV, intravenously; QD, once daily.

	SHR-2004	Enoxapa			
	60 mg SC (N=61)	120 mg SC (N=63)	240 mg SC (N=63)	90 mg IV (N=59)	rin (N=69)
<b>Primary outcome, n (%)</b>	13 (21.3)	6 (9.5)	7 (11.1)	2 (3.4)	19 (27.5)
P value of noninferiority of SHR-2004 to enoxaparin	0.156	0.003	0.002	0.0001	
P value of superiority of SHR-2004 to enoxaparin	0.710	<b>0.047</b>	<b>0.029</b>	<b>0.002</b>	
<b>Major VTE and all-cause death, n (%)</b>	2 (3.3)	0	0	0	3 (4.3)
Risk difference of SHR-2004 vs. enoxaparin, (95% CI)	-0.1 (-7.0, 6.7)	-2.3 (-6.1, 1.6)	-3.4 (-7.9, 1.1)	-3.1 (-8.6, 2.3)	
P value of SHR-2004 to enoxaparin	0.967	0.246	0.137	0.254	

	SHR-2004				Enoxaparin (N=74)
	60 mg SC (N=67)	120 mg SC (N=69)	240 mg SC (N=68)	90 mg IV (N=63)	
<b>Major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding, n (%)</b>	0	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (4.1)
95% CI	(0, 5.4)	(0, 7.8)	(0.4, 10.2)	(0, 8.5)	(0.8, 11.4)
Risk difference of SHR-2004 vs. enoxaparin, (95% CI)	-4.1 (-11.5, 1.6)	-2.6 (-10.1, 4.2)	-1.1 (-9.2, 6.6)	-2.5 (-10.0, 5.2)	
P value of SHR-2004 to enoxaparin	0.247	0.621	1.000	0.624	
<b>Any bleeding, n (%)</b>	17 (25.4)	17 (24.6)	25 (36.8)	17 (27.0)	25 (33.8)

Safety outcomes were assessed in the safety population.

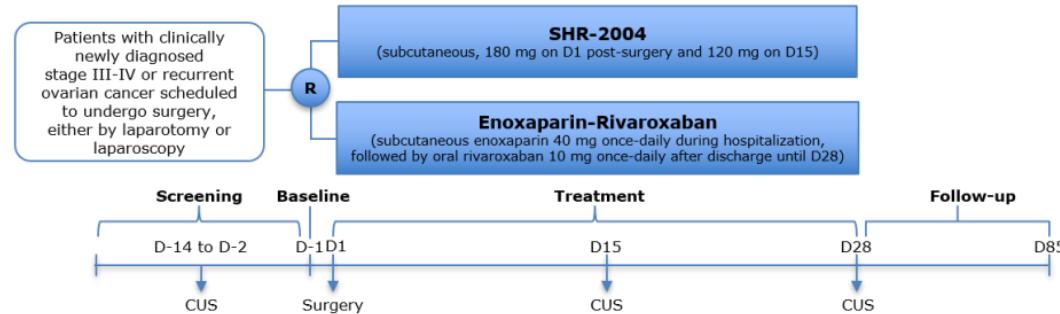
资料来源：恒瑞医药官网、  
国信证券经济研究所整理

# 恒瑞医药：SHR-2004在肿瘤相关VTE中展现出较好有效性

- SHR-2004-202研究是一项多中心、随机、开放标签、阳性对照的II期临床研究，旨在评价皮下注射SHR-2004在III-IV期或复发性卵巢癌手术患者中预防VTE的疗效与安全性。试验纳入225名患者，按1:1比例随机分配至试验组或阳性对照组。试验组在术后4~8小时接受SHR-2004 180 mg单次皮下注射，2周后接受SHR-2004 120 mg单次皮下注射；对照组住院期间接受依诺肝素40 mg每日一次皮下注射，出院后改为利伐沙班10 mg每日一次口服，至少持续治疗至D28。
- 基于改良意向性治疗集（mITT），SHR-2004组87例受试者中有11例（12.6%）发生VTE，对照组94例受试者中有19例（20.2%）发生VTE，VTE发生率的组间率差为-8.4%（95% CI，-19.9~3.1；非劣效p值为0.0110）。SHR-2004组无受试者发生重大VTE（包括非致死性PE和近端DVT）或VTE相关死亡，而对照组中有4例（4.3%）受试者发生重大VTE或VTE相关死亡，组间率差为-4.4%（95% CI，-8.7 ~ -0.1；p=0.0428）。
- 基于安全性分析集（SS），SHR-2004组90例受试者中有2例（2.2%）发生大出血或临床相关的非大出血事件（MB/CRNMB），阳性对照组108例受试者中有2例（1.9%）发生MB/CRNMB，两组间发生MB/CRNMB的人数相当。SHR-2004组不良事件发生率与对照组相当，未发现特殊风险。

## 图：临床试验设计及有效性舒

**Design:** a multicentre, randomised, open-label, active-control phase 2 study (NCT06220123).



**Primary efficacy endpoint:** postoperative VTE from the first dose to D28.

- a composite of VTE-related death, non-fatal pulmonary embolism, confirmed symptomatic DVT, or asymptomatic DVT.

**Primary safety endpoint:** MB/CRNMB from the first dose to D28.

	SHR-2004 (n=87)	Enoxaparin- Rivaroxaban (n=94)	Treatment Difference % (95% CI)	P value
<b>Primary VTE outcome, n (%) 95% CI)</b>	11 (12.6%; 6.5 to 21.5)	19 (20.2%; 12.6 to 29.8)	-8.4% (-19.9 to 3.1)	0.0110*
<b>Components of the primary efficacy outcome, n (%)</b>				
VTE-related death	0	0	N/A	N/A
Non-fatal pulmonary embolism	0	2 (2.1%)	-2.1% (-5.0 to 0.9)	0.1733
Confirmed symptomatic DVT	0	3 (3.2%)	-3.4% (-7.2 to 0.4)	0.0763
Asymptomatic DVT	11 (12.6%)	16 (17.0%)	-5.0% (-16.1 to 6.1)	0.3784
<b>Major VTE* and VTE-related death, n (%) 95% CI)</b>	0 (0; 0 to 4.2)	4 (4.3%; 1.2 to 10.5)	-4.4% (-8.7 to -0.1)	0.0428

\*Non-inferiority p value of SHR-2004 to the active-control.

\*Major VTE included confirmed proximal DVT and confirmed non-fatal pulmonary embolism. Proximal DVT referred to lower extremity DVT occurring in the popliteal vein and/or above (i.e. femoral vein, common femoral vein, iliac vein, and vena cava).

资料来源：恒瑞医药官网、国信证券经济研究所整理

# FXI/FXIa抑制剂临床格局

候选药物/适应症	房颤患者卒中预防	关节置换术后VTE预防	肿瘤相关VTE预防	导管相关VTE预防	卒中患者二级预防	ACS后心血管事件预防
SoC	DOACs	DOACs、LMWH	DOACs、LMWH		抗血小板治疗	抗血小板治疗
诺华 Abelacimab	vs 利伐沙班 血栓事件数字较高 出血风险显著优效  LILAC (不适用DOAC) vs 安慰剂 data: 2026E	vs 依诺肝素 TVE发生率显著优效 出血风险相近	ASTER vs 阿哌沙班 MAGNOLIA vs 达肝素 data: 2026E			
再生元 REGN7508		vs 阿哌沙班/依诺肝素 TVE数字优效/显著优效 出血风险相近		vs 安慰剂 TVE发生率显著优效		
拜耳 Asundexian	OCEANIC-AF vs 阿哌沙班 <b>因有效性提前终止</b>				vs 安慰剂 有效性终点相近 出血风险相近	vs 安慰剂 (急性MI) 有效性事件相近 出血风险相近
BMS/强生 Milvexian	Librexia-AF vs 阿哌沙班 data: 2026E				vs 安慰剂 有效性终点相近 出血风险相近	Librexia-ACS vs 安慰剂 <b>因有效性提前终止</b>
恒瑞 SHR-2004		vs 依诺肝素 TVE显著优效 出血风险数字优效	vs 依诺肝素序贯利伐沙班 TVE数字优效 出血风险相近			
		SHR2004-301 vs 依诺肝素 data: 2026E				

资料来源: clinicaltrials、国信证券经济研究所整理。注: 灰色底纹表示ph1/2临床, 蓝色底纹表示ph3临床。除恒瑞医药外, 其他临床均为全球临床

[ 01 ] 抗凝血药物：应用于多种场景，现有市场超200亿美金

[ 02 ] FXI抑制剂有望成为下一代抗凝药物

[ 03 ] 国产FXI小核酸药物研发进度领先

[ 04 ] 投资建议

# Ionis：开发两款FXI ASO药物



■ Ionis开发了两款FXI ASO药物IONIS-FXIRx和IONIS-FXI-LRx（Fesomersen）。

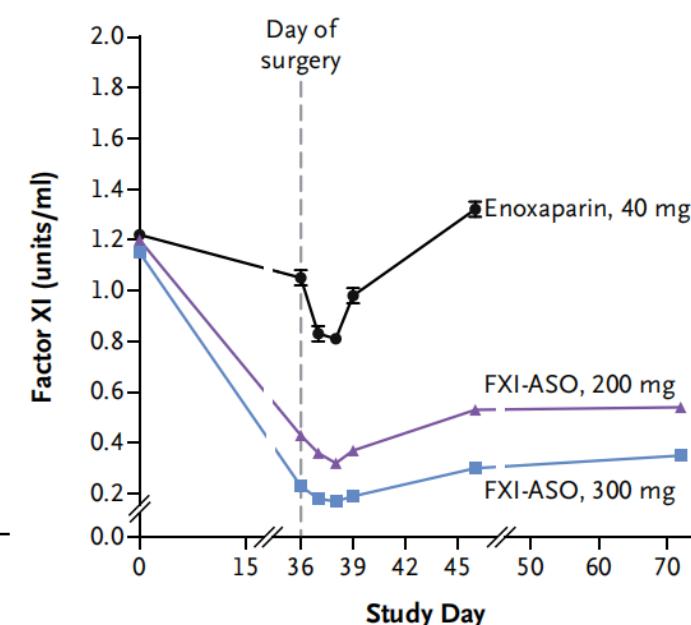
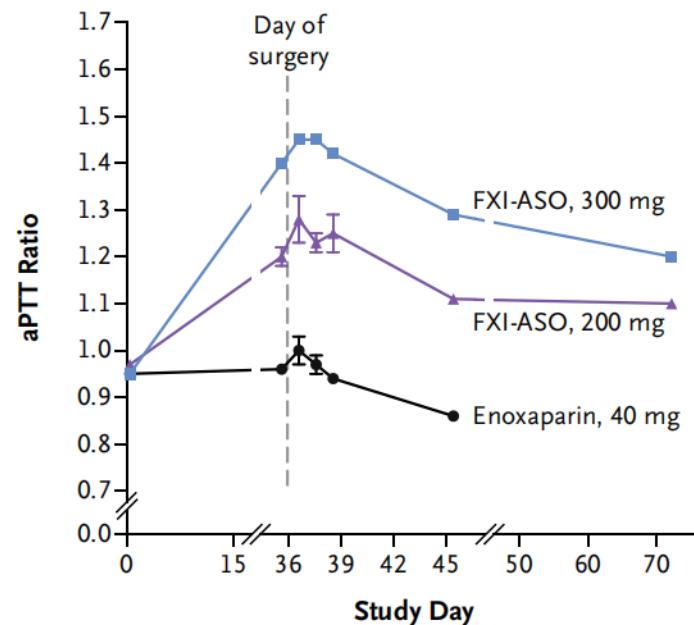
- 2015年3月，Ionis与拜耳达成协议共同开发IONIS-FXIRx；拜耳获得全球权益，Ionis获得1亿美金首付款，5500万美金近期里程碑付款，以及20%以上的销售分成。
  - 2017年2月，IONIS-FXIRx完成2期临床，且IONIS-FXI-LRx推进到临床阶段，Ionis获得7500万里程碑付款。
  - 2022年11月，拜耳退回IONIS-FXIRx和IONIS-FXI-LRx的全球权益。
- 在完成2期临床后，IONIS-FXIRx和IONIS-FXI-LRx均未有更进一步的临床推进。

# Ionis: IONIS-FXIRx展现出抗凝血活性

■ Ionis的FXI-ASO (IONIS-FXIRx) 开展了头对头依诺肝素预防膝关节置换手术后VTE事件的2期临床, 试验的主要有效性终点是VTE, 主要安全性终点是大出血和临床相关非大出血的复合终点。试验结果显示, FXI-ASO 200mg/300mg组和依诺肝素组的VTE事件比例分别为27% vs 4% vs 30%; 200mg组非劣效于依诺肝素组, 300mg组优效于依诺肝素组。安全性终点出血事件分别为3% vs 3% vs 8%。值得注意的是, FXI-ASO在手术前36天开始注射, 并且在第一周注射3次, 此后在day 8/15/22/29各注射1次, day 36手术后6小时注射1次, 并在day 39再注射1次。

图: FXI-ASO临床数据

Outcome	FXI-ASO, 200 mg (N=134)	FXI-ASO, 300 mg (N=71)	Enoxaparin, 40 mg (N=69)
<b>Efficacy</b>			
Primary efficacy outcome: total venous thromboembolism — no. (%) [95% CI]†	36 (27 [20 to 35])	3 (4 [1 to 12])	21 (30 [20 to 43])
Risk difference, FXI-ASO vs. enoxaparin — % (upper limit of 90% CI)	-4 (5)	-26 (-18)	—
Risk difference, FXI-ASO vs. enoxaparin — % (upper limit of 95% CI)	-4 (8)	-26 (-16)	—
P value for superiority of FXI-ASO to enoxaparin	0.59	<0.001	—
Secondary efficacy outcomes: components of the primary efficacy outcome — no. (%)			
Symptomatic venous thromboembolism	2 (1)	0	1 (1)
Asymptomatic deep-vein thrombosis	34 (25)	3 (4)	20 (29)
Proximal deep-vein thrombosis	7 (5)	1 (1)	4 (6)
Distal deep-vein thrombosis	29 (22)	2 (3)	17 (25)

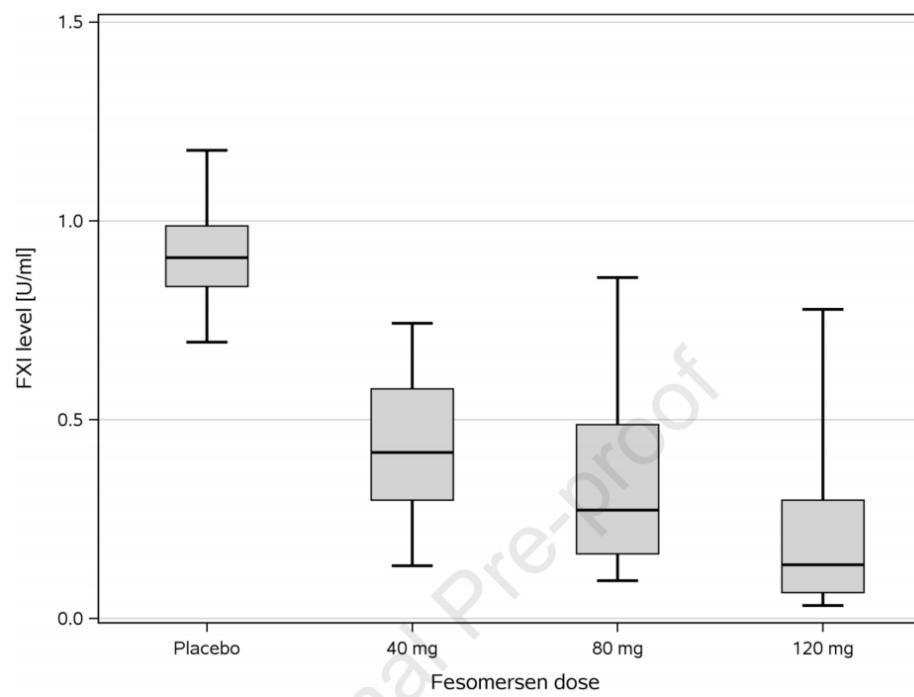


资料来源: Harry Buller et. al., N Engl J Med 2015、国信证券经济研究所整理

# Ionis: Fesomersen降低FXI水平，并且未带来出血风险

- 在针对肾衰透析患者的2期临床中，患者接受fesomersen 40/80/120mg QM或安慰剂治疗。Fesomersen展示出剂量依赖的FXI降低，40/80/120mg组和安慰剂组FXI的中位下降比例分别为53.6%/71.3%/86.0%/1.9%。试验的安全性终点（大出血/临床相关的非大出血）发生率分别为6.5%/5.1%/3.9%/4.0%，各组的出血比例相近。

图：Fesomersen对FXI的抑制活性



图：Fesomersen在透析患者中的安全性数据

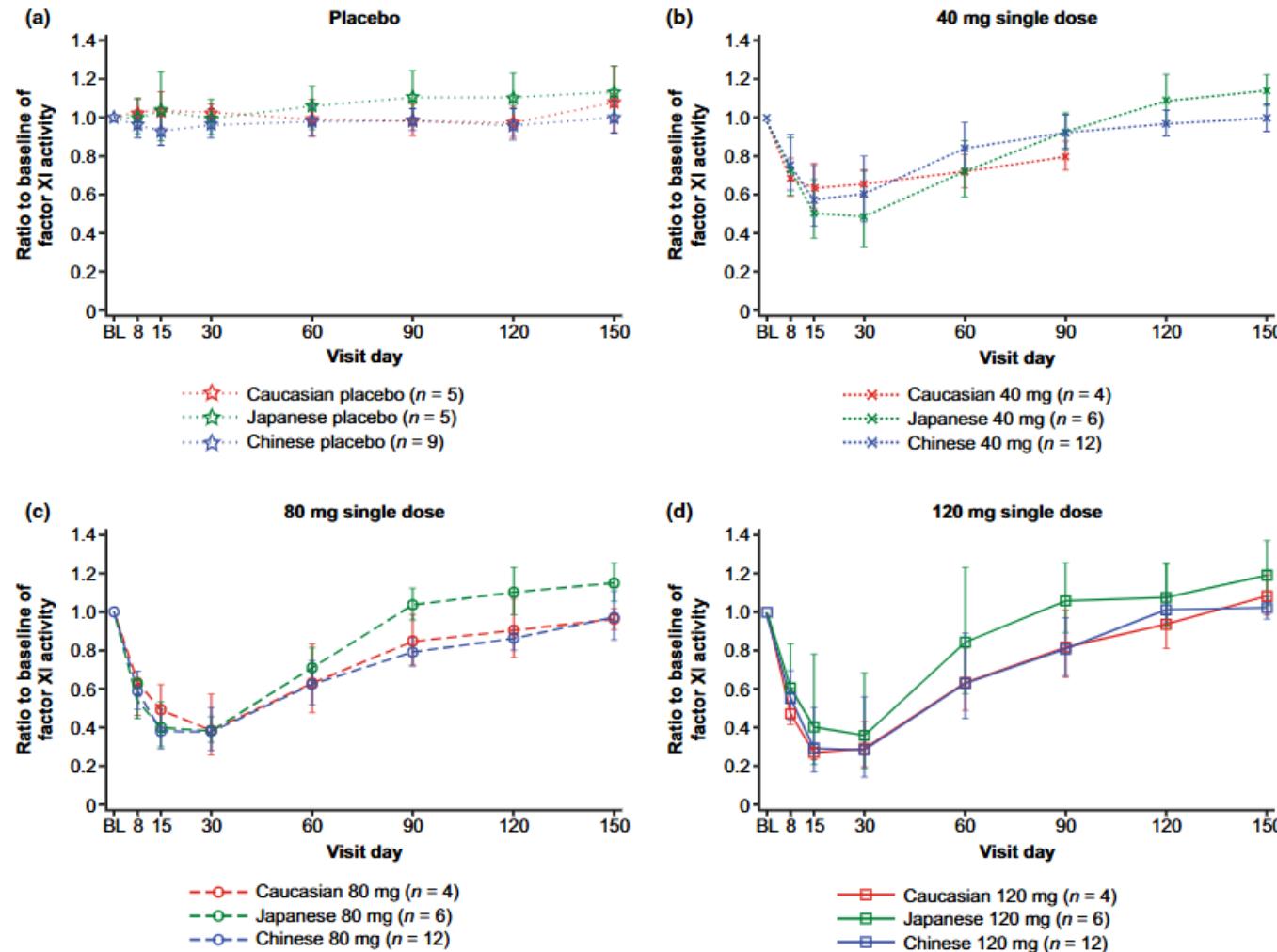
Outcome – no. (%)	Fesomersen 40 mg N=77	Fesomersen 80 mg N=79	Fesomersen 120 mg N=76	Placebo N=75
<b>Treatment period</b>				
Composite of major or clinically relevant non-major bleeding	5 (6.5)	4 (5.1)	3 (3.9)	3 (4.0)
Events per 100 patient-yrs	10.7	8.6	6.4	7.0
First event major bleeding	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)	0
≥ 1 episode of AV-access bleeding score of 2	6 (7.8)	3 (3.8)	2 (2.6)	6 (8.0)
Major atherothrombotic events <sup>a</sup>	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
Events per 100 patient-yrs	2.1	2.2	2.1	2.3
<b>Semiquantitative clotting score</b>				
≥ 1 episode of score of 2 or 3	17 (22.1)	24 (30.4)	16 (21.1)	22 (29.3)
≥ 1 episode of score of 3	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	3 (4.0)
≥ 1 episode of AV-access thrombosis	6 (7.8)	3 (3.8)	4 (5.3)	6 (8.0) <sup>c</sup>
All-cause mortality <sup>b</sup>	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (8.0)
<b>Adverse events</b>				
SAE	19 (24.7)	18 (22.8)	17 (22.4)	20 (26.7)
SAE leading to discontinuation of study drug	2 (2.6)	4 (5.1)	1 (1.3)	1 (1.3)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (5.2%)	4 (5.1%)	2 (2.6%)	3 (4.0%)
<b>16-week follow-up period</b>				
Composite of major and clinically relevant non-major bleeding	2 (2.6)	2 (2.5)	2 (2.6)	1 (1.3)
First event major bleeding	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Major atherothrombotic events <sup>a</sup>	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)

资料来源：Wolfgang Winkelmayer et. al., Kidney International 2024, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# Ionis: Fesomersen可降低FXI水平

图: Fesomersen在健康人中对FXI的抑制活性



资料来源: Tianxing Liu et. al., Clin Transl Sci. 2024, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 瑞博生物：SR059展现出持久且深度的FXI抑制能力

- SR059 (RBD4059) 是瑞博生物开发的一款靶向FXI的GalNAc-siRNA，目前正在进行稳定性冠心病的2期临床。SR059在2024年ESC中披露了SR059的FIH PK/PD数据，健康受试者接受SR059 50/150/400mg或安慰剂单剂量注射 (SAD)
- SR059导致剂量相关且持续的FXI活性下降，50/150/400mg SAD分别观察到最大的FXI活性下降比例分别为67.5%/81.0%和85.8%。PK/PD模型支持SR059可能可以采用Q3M或更长的注射周期，以在全周期达到90%以上的FXI活性抑制。

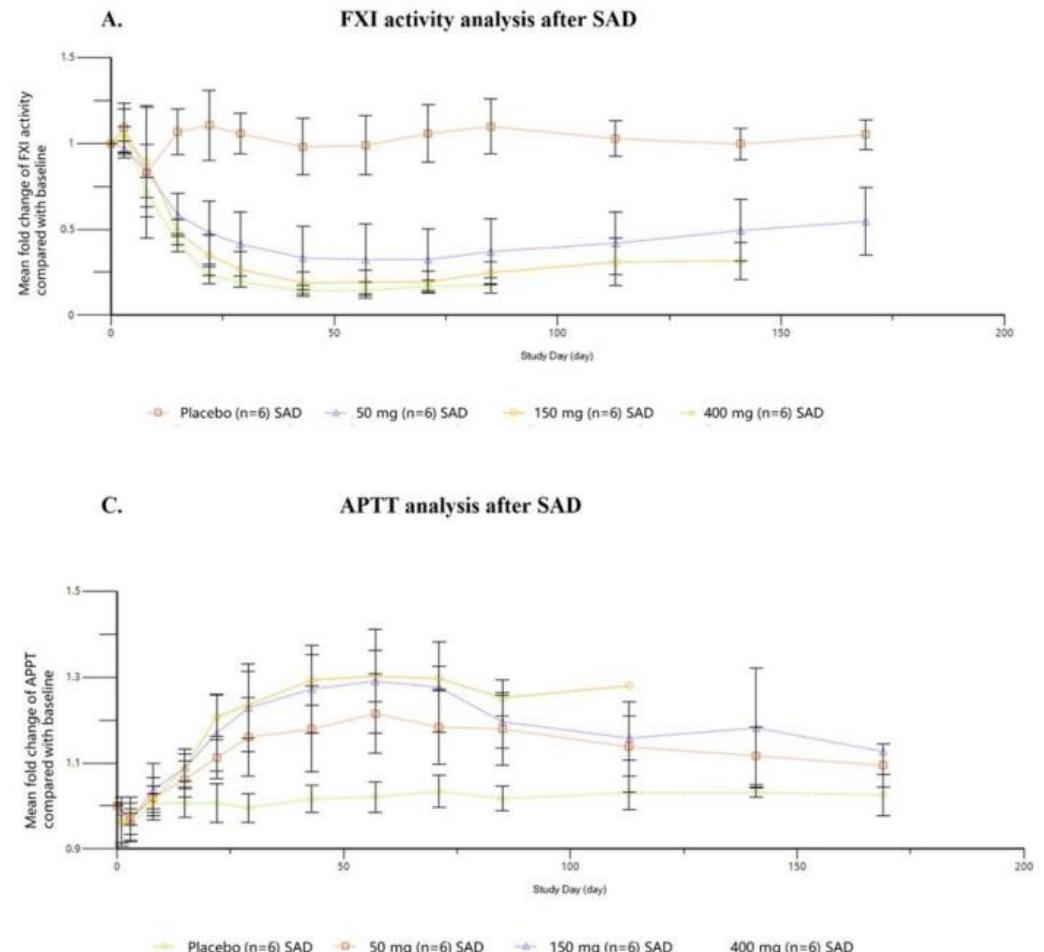
## 图：SR059数据总结

### D. Summary for FXI activity, FXI antigen, and APTT following dosing with RBD4059

Parameter	Treatment											
	Placebo (N=6)			50 mg (N=6)			150 mg (N=6)			400 mg (N=6)		
	D3	D29	D141	D3	D29	D141	D3	D29	D141	D3	D29	D85
FXI [% inhibition]	-9.1 ± 14.3	-5.6 ± 11.6	0.4 ± 8.9	2.8 ± 4.0	59.6 ± 18.4	50.6 ± 17.8	-2.1 ± 7.7	73.3 ± 10.5	68.2 ± 10.8	-5.7 ± 14.1	80.3 ± 3.1	82.5 ± 4.5
Maximum on treatment [% inhibition]	17.0 ± 38.1			67.5 ± 20.9 or 67.5 ± 17.8			81.0 ± 6.3			85.8 ± 3.0		
FXI antigen [% inhibition]	2.1 ± 11.1	6.2 ± 11.5	7.0 ± 13.3	-1.1 ± 8.1	56.6 ± 17.9	51.8 ± 15.4	-3.5 ± 5.2	74.5 ± 8.8	69.9 ± 13.5	-0.8 ± 6.6	81.1 ± 5.6	82.3 ± 5.6
Maximum on treatment [% inhibition]	11.3 ± 8.5			66.3 ± 17.7			82.2 ± 5.5			85.4 ± 6		
APTT [ratio to baseline]	0.955 ± 0.038	0.996 ± 0.034	1.032 ± 0.012	0.970 ± 0.014	1.160 ± 0.091	1.117 ± 0.067	0.964 ± 0.043	1.229 ± 0.102	1.182 ± 0.138	0.978 ± 0.043	1.236 ± 0.077	1.252 ± 0.042
Maximum on treatment [ratio to baseline]	1.034 ± 0.012			1.215 ± 0.092			1.291 ± 0.120			1.303 ± 0.060		

Data are presented as mean ± SD; FXI: factor XI clotting activity; APTT: activated partial thromboplastin time; D=Day

图：SR059数据图



资料来源：2024 ESC会议官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 靖因药业：SRSD107达成出海合作



- SRSD107是靖因药业开发的一款靶向FXI的siRNA，目前正在针对膝关节置换手术后VTE预防的2期临床。SRSD107在2024年ASH上公布了FIH PK/PD数据，健康受试者接受15/45/120/240/450mg SRSD107单次治疗，达到FXI抗原和活性最大的下降>85%，在450mg组达到了aPTT上升>100%（即aPTT ratio>2.0）。PD效果持久，FXI抗原和活性在注射12周后仍受到抑制。
- 2025年5月，靖因药业与CRISPR Therapeutics达成合作协议：靖因药业获得9500万美金的首付款，并有资格获得超8亿美元的预付款和里程碑付款。双方将以50-50的成本和利润分摊机制共同开发SRSD107。此外，协议还授予CRISPR Therapeutics在未来独家引进最多两个额外siRNA项目的优先授权权利。

# 靶向FXI/FXIa的抗体、小分子、小核酸药物



表：全球临床阶段的FXI/FXIa抑制剂

形态	公司	产品	给药途径	FIH	进度	开始时间
FXI单抗	诺华	Abelacimab	注射	2017	ph3	2022.05
FXI单抗	再生元	REGN7508	注射	2024	ph3	2025.06
FXI单抗	恒瑞医药	SHR-2004	注射	2022	中国ph3	2025.03
FXI单抗	默沙东	MK-2060	注射	2019	ph2	2021.09
FXI单抗	再生元	REGN9933	注射	2021	ph2	2023.05
FXI双抗	苏州康宁杰瑞	KN060	注射	2022	中国ph2	2023.12
FXI单抗	科伦博泰	SKB336	皮下	2021	中国ph1	2021.09
FXI单抗	拜耳	Osocimab*	注射	2017	ph2	2020.08
FXI单抗	Aronora	Gruticibart*	注射	2017	ph2	2018.10
FXIa小分子抑制剂	拜耳	Asundexian	口服	2020	ph3	2023.05
FXIa小分子抑制剂	BMS/强生	Milvexian	口服	2016	ph3	2023.12
FXIa小分子抑制剂	eXIthera/海思科	EP7041/HSK36273	注射	2016	中国ph2	2022.11
FXIa小分子抑制剂	信立泰	SAL0104	口服	2021	中国ph1	2021.06
FXIa小分子抑制剂	华润医药	NIP003	口服	2022	中国ph1	2022.11
FXIa小分子抑制剂	复星医药	XH-S002	口服	2023	中国ph1	2023.12
FXIa小分子抑制剂	海正药业	HS329	口服	2024	中国ph1	2024.01
FXIa小分子抑制剂	恒瑞医药	SHR2285*	口服	2019	中国ph2	2022.03
FXI ASO	拜耳	Fesomersen*	注射	2018	ph2	2020.09
FXI siRNA	瑞博生物	SR059	注射	2023	ph2	2024.08
FXI siRNA	靖因药业	SRSD107	注射	2024	ph2	2025.09
FXI siRNA	ADARx	ADX-626	注射	2025	ph1	2025.07
FXI siRNA	圣诺医药	STP122G	注射	2023	中国ph1	2023.05

资料来源：Insight、国信证券经济研究所整理。\*三年内没有临床进展。蓝底表示已经进入到注册临床阶段的分子。

[ 01 ] 抗凝血药物：应用于多种场景，现有市场超200亿美金

[ 02 ] FXI抑制剂有望成为下一代抗凝药物

[ 03 ] 国产FXI小核酸药物研发进度领先

[ 04 ] 投资建议

- **全球抗凝药市场规模超200亿美元**，主要驱动力是房颤患者的卒中预防；其他适应症包括膝关节/髋关节置换术后的静脉血栓（VTE）预防、心肌梗死缺血性并发症预防等。目前使用的抗凝药物包括直接口服抗凝药（DOACs/Direct Oral Anticoagulants）：阿哌沙班、利伐沙班、达比加群酯等；和低分子肝素（LMWH）：达肝素、依诺肝素等。现有的抗凝药物在预防血栓的同时，会带来额外的出血风险；抗凝血药物的有效性（抗血栓能力）和安全性（减少出血风险）仍有提升空间。
- **FXI/FXIa抑制剂有望成为安全性更优的抗凝药物**。现有抗凝血药物均作用于凝血的共同通路，FXI仅参与内源性凝血通路以及血栓的正反馈放大，抑制FXI活性有望在抗凝血的同时减少出血的风险。目前尚无FXI/FXIa抑制剂获批上市，靶向抗体、小分子、小核酸等多种药物形态处于临床阶段，其中诺华的abelacimab、拜耳的asundexian、BMS/强生的milvexian等5个候选分子正在进行注册性临床。FXI/FXIa抑制剂在多个适应症中均验证了更优的安全性。
- **FXI/FXIa抑制剂在多个适应症中挑战标准治疗**。近期，拜耳的asundexian在卒中二级预防的3期临床中取得优效，成为首个达到关键临床主要临床终点的FXI/FXIa抑制剂。此前，asundexian在房颤患者的卒中预防的3期临床中未达到有效性终点，milvexian在ACS患者中相比安慰剂同样未达到优效。根据现有临床数据，FXI/FXIa抑制剂相比于DOACs体现出显著的安全性优势，可能在高出血风险的患者中占据竞争优势。另一方面，在内源性凝血通路的作用占主导地位的适应症中，FXI/FXIa抑制剂同样有望进行覆盖。
- **FXI小核酸药物可能具备差异化的竞争优势**。FXI小核酸药物仍处在较早期的研发阶段，瑞博生物的SR059、靖因药业的SRSD107正进行2期临床研究。早期的PK/PD数据显示，FXI siRNA药物对于FXI活性有高效的抑制，并且可能做到Q3M的注射周期，能为慢病用药带来依从性的优势。
- **投资建议**：FXI/FXIa有望成为现有抗凝血药物的升级和补充，具备百亿美元以上的潜在市场空间。建议关注恒瑞医药：FXI单抗SHR-2004进入3期临床，在国产分子中领先；并关注拥有FXI小核酸药物管线的公司。
- **风险提示**：临床结果不及预期的风险、临床进度不及预期的风险、海外开发不及预期的风险、商业化不及预期的风险

# 免责声明



## 国信证券投资评级

投资评级标准	类别	级别	说明
报告中投资建议所涉及的评级（如有）分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6到12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数（000300.SH）作为基准；新三板市场以三板成指（899001.CSI）为基准；香港市场以恒生指数（HSI.HI）作为基准；美国市场以标普500指数（SPX.GI）或纳斯达克指数（IXIC.GI）为基准。	股票投资评级	优于大市	股价表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	股价表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	股价表现弱于市场代表性指数10%以上
		无评级	股价与市场代表性指数相比无明确观点
	行业投资评级	优于大市	行业指数表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	行业指数表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	行业指数表现弱于市场代表性指数10%以上

## 分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

## 重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中意见或建议不一致的投资决策。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

## 证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

发布证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



## 国信证券经济研究所

---

### 深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046    总机：0755-82130833

### 上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

### 北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032