

证券研究报告|行业专题报告

医药生物

行业评级 强于大市（维持评级）

2024年7月18日



Larimar: FA领域首个Disease Modifying Therapy

证券分析师:

盛丽华 执业证书编号: S0210523020001

请务必阅读报告末页的重要声明

- **小而美的罕见病创新药公司，有望迎来首款商业化产品。** Larimar是一家专注罕见病FA蛋白酶补充疗法(Nomla)的公司，Nomla目前在注册性临床阶段，如若成功，将于2025H2提交上市申请。公司将于2024Q4公布OLE临床数据，包括首个临床疗效的数据，是该品种进入临床以来最重要的催化剂。
- **Nomla确定性强，FA药物竞争格局好：**确定性方面，FA属于基因突变导致的蛋白酶缺失疾病，Nomla可以直接向体内补充该蛋白，机制明确，且临床2期biomarker数据良好，临床前动物实验证实该疗法可以显著延长小鼠寿命，我们认为成功概率较高。竞争格局方面，目前仅有1款已上市的FA药物——Skyclarys，尽管该品种并不直接针对病因而且疗效并不突出，但研发出该品种的公司Reata依旧以73亿美元高价被Biogen收购，侧面印证了FA药物的价值以及市场需求的迫切程度，其他临床阶段的品种包括基因疗法，但基因疗法系统性递送率还有待突破。
- **特殊审批路径加持：**Nomla被纳入FDA START PILOT PROGRAM，有望以临床2期biomarker数据提交上市申请。
- **风险提示：**临床2期OLE研究失败的风险，药物安全性不及预期的风险；FDA不予批准的风险；药物上市后销售不及预期的风险；固定价过高保险不予支付的风险；竞争格局恶化的风险；美国继续推迟降息造成融资环境恶化的风险等。

目 录

- 公司概况
- 行业概况
- 研发分析
- 风险提示

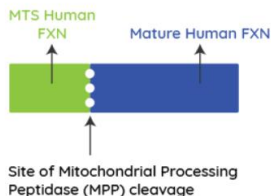
- Larimar是一家总部位于美国费城的临床阶段Biotech，根据2023年年报，公司仅42名员工。公司前生为Zafgen(ZFGN.O)，2019年与Chondiral合并后更名为Larimar(LRMR.O)，并获得目前管线中这款核心品种Nomlabofusp(Nomla)。
- 目前公司管线中**仅1款**临床阶段在研品种，即用于治疗弗里德希氏共济失调(Friedreich's ataxia, FA)的Nomla。该品种目前在临床注册性临床2期阶段，**预计2024Q4读出数据**，如若一切顺利，公司将于**2025H2**在美国提交上市申请。由于FA为西欧后裔高发遗传性罕见病，因此，欧洲也将会是公司重点布局的地区。
- 目前公司尚未有产品进入商业化阶段，因此暂无任何产品销售收入，且因必要研发及管理投入导致公司目前仍处于亏损阶段。
- 截至2023年底，公司流动资产共计8680万美金，结合2024年2月融资约1.7亿美元，预计可支持公司运营至2026年，如若Nomla临床及上市顺利，则2026年或将产生销售收入。
- 后续公司将进一步扩大CPP蛋白酶补充疗法技术平台，开发更多罕见病药物管线。

Fiscal Period: December	2020	2021	2022	2023
Net sales ¹	-	-	-	-
EBITDA ¹	-	-	-36.21	-41.45
EBIT ¹	-42.8	-50.46	-36.53	-41.76
Operating Margin	-	-	-	-
Earnings before Tax (EBT) ¹	-42.48	-50.64	-35.36	-36.95
Net income ¹	-42.48	-50.64	-35.36	-36.95
Net margin	-	-	-	-
EPS ²	-3.570	-2.950	-1.370	-0.8400
Free Cash Flow	-	-	-36.53	-

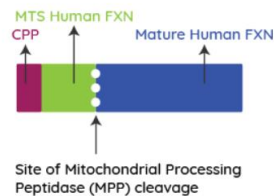
Our Science

Larimar Therapeutics' proprietary protein replacement therapy platform has the potential to provide disease-modifying therapies that are intended to deliver missing proteins inside the machinery of cells to treat devastating rare diseases that currently have ineffective or no treatments available.

FRATAXIN (FXN)

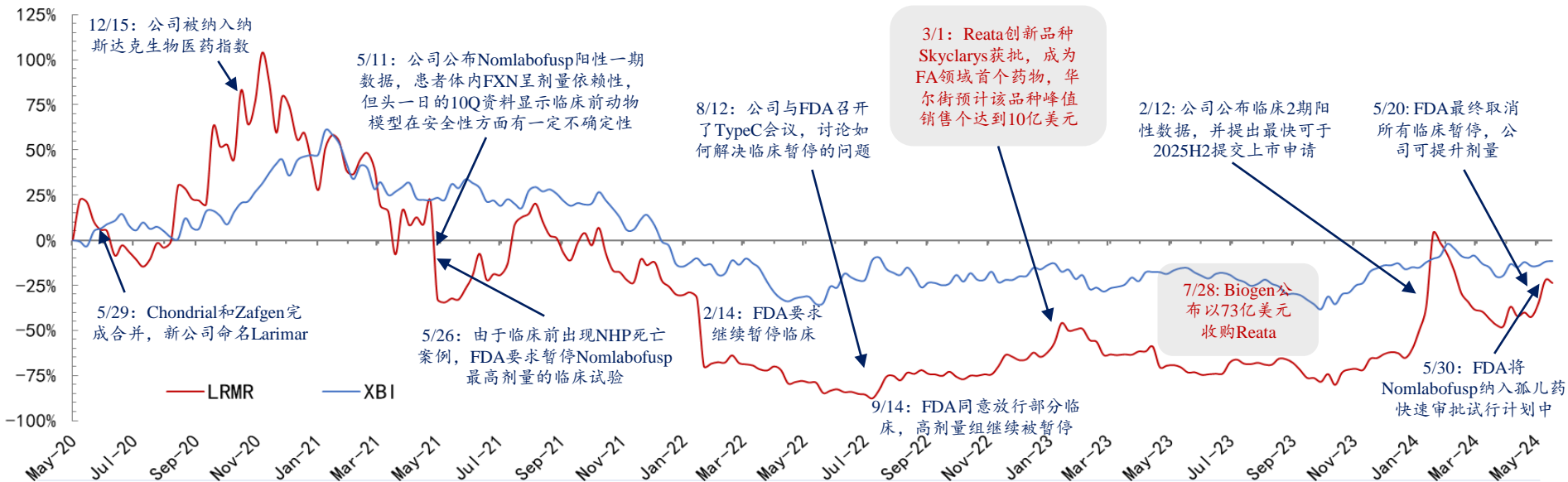


CTI-1601



股价复盘：2024年迎来明显拐点

- 2019: Zafgen与Chondrial合并成立新公司，更名为Larimar。
- 2020: 由于疫情、mRNA技术突破、美联储降息等原因带动美股生物科技领域普涨，公司受益于大环境，同时因被纳入纳斯达克生物医药指数，股价创下新高。
- 2021~2023: 公司公布Nomla临床1期数据，由于临床前动物模型数据在安全性方面有一定不确定性，FDA要求暂停OLE临床，虽然后续部分放行，但疗效理论上更好的高剂量组一直未能重启，因此公司不得不改变临床计划，股价也一直处于低迷状态。
- 2024: 公司读出首个临床2期数据，biomarker以及安全性数据良好，OLE研究启动，并公布2025H2提交上市申请的计划，且FDA不仅终于取消对50mg组的临床暂停，还将Nomla纳入START PILOT Program，股价连续反弹。

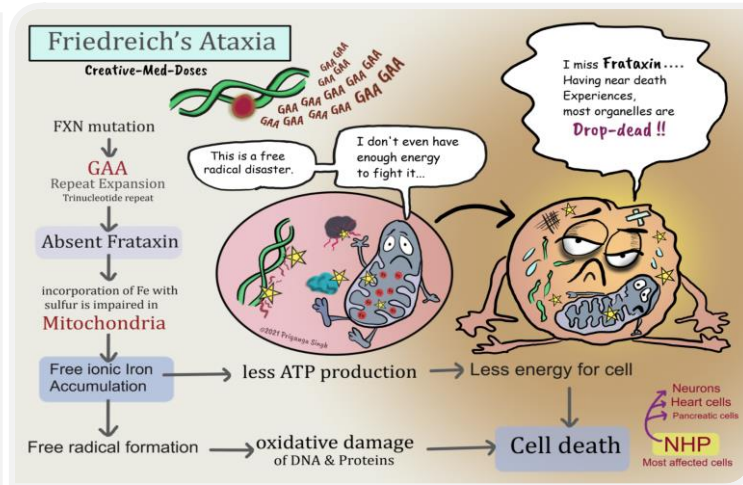
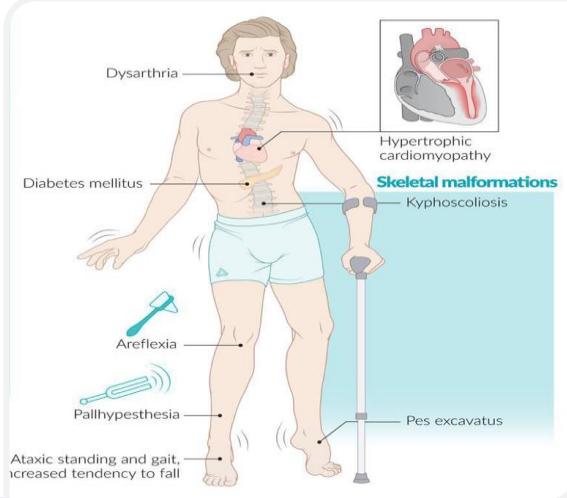
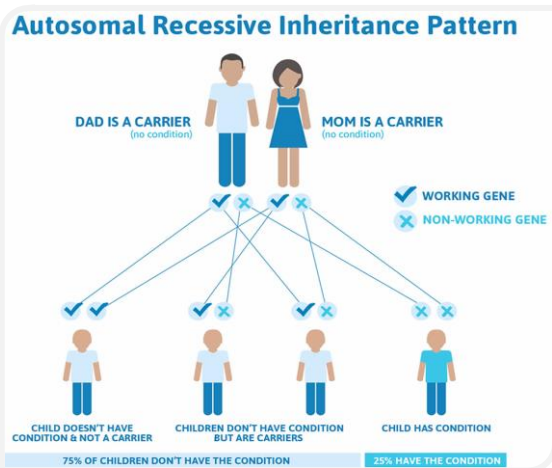


目 录

- 公司概况
- 行业概况
- 研发分析
- 风险提示

Friedreich's Ataxia – 全球仅2万患者的罕见基因疾病

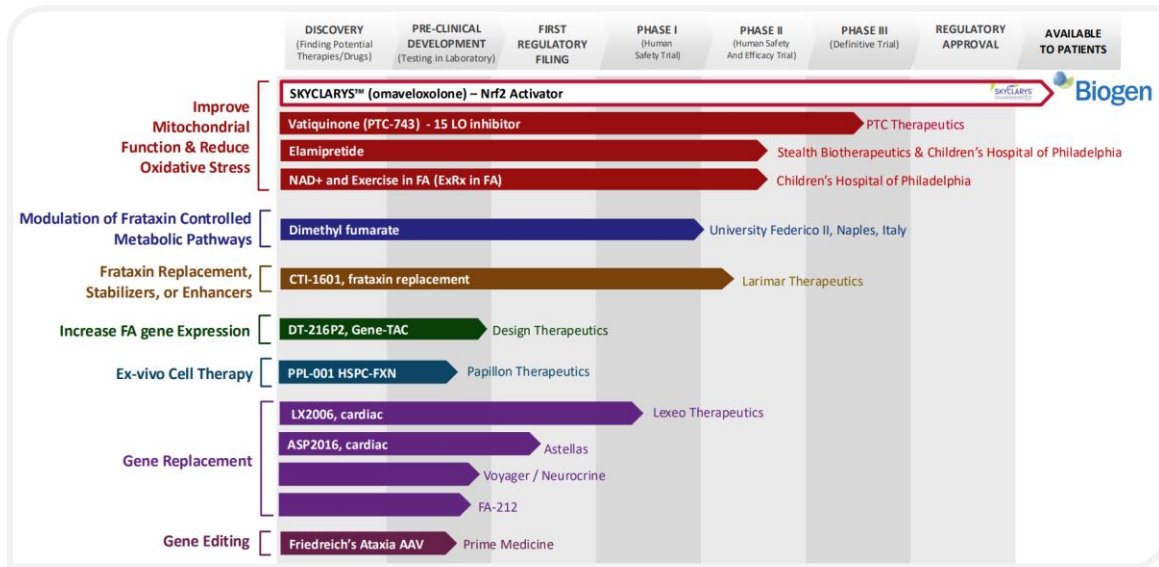
- FA是一种遗传性基因疾病，其主要症状为：儿童起病，进行性共济失调(肌力没有减退的情况下，肢体运动的协调动作失灵、不平稳与不协调，即运动的协调障碍)、心肌病、下肢深感觉丧失、腱反射消失，以及锥体束征，常伴骨骼畸形，易患糖尿病等，患者平均寿命30~50岁，多死于肥厚型心肌病。
- 发病机制：染色体9q13上的FXN基因发生突变(intron GAA Repeat)导致基因产物frataxin蛋白的表达降低，缺乏frataxin则会通过iron-sulfur cluster biogenesis/铁代谢(铁堆积)影响细胞内线粒体的功能，导致ATP降低以及增加氧化应激，最终细胞凋亡；心肌、神经(肌肉)、胰岛细胞受影响最大。
- 流行病学：美国约有5000名FA患者，全球约20000名FA患者(大多为西欧后裔)，属于罕见病。
- 治疗方案：该疾病于1863年首次被发现，然而直到2023年FDA才批准了第一款治疗性药物Skyclarys(omaveloxolone)。
- 未被满足需求：目前FDA唯一批准的药物Omaveloxolone机制并非直接针对FXN，其临床疗效也并不突出，患者依旧迫切渴望一款能够从根本上改善疾病的药物(Disease Modifying Therapy, DMT)。此外，Skyclarys定价较高，一年治疗费用约37万美元，缺乏成本效益(cost effectiveness)；以及该品种暂未批准16岁以下群体使用。



在研药物：竞争格局良好，临床阶段仅1款DMT

- 全球在研药物：
 - 早期研发品种主要针对缺乏FXN导致下游通路不健全，但临床疗效甚微。
 - 近期DMT临床阶段品种少，Larimar的**nomlabofusp**是唯一DMT。
 - 临床前众多基因疗法，但基因疗法受限于全身递送效率。
- 未来最大竞争对手可能是DT-216P2：通过小分子药物解决因GAA Repeat导致的基因表达降低，但目前该品种还在临床前阶段。
- Nomlabofusp与omaveloxolone机制并不相同，若不考虑成本，二者理论上可以联用，而非竞争关系。
- Nomlabofusp被FDA纳入START PILOT PROGRAM：FDA CBER/CDER 部门于2023年10月启动 START Pilot Program，其目的是为了加速罕见病药物的审批流程，入选该试行项目的临床品种可以获得FDA频繁/深度沟通的机会，以及在临床设计、临床患者筛选等方面得到FDA的专业指导，有望加速临床研发以及提升成功概率（START PILOT项目名额有限）。

Agent	Therapeutic mechanism
Idebenone	Antioxidant
CoQ10/Vitamin E	Antioxidant
Carnitine/Creatine	Antioxidant
Deferiprone	Iron chelator
Deferiprone/Idebenone	Iron chelator/antioxidant
Deferiprone/Idebenone/Riboflavin	Iron chelator/antioxidants
EPO	Increase frataxin
Carbamylated EPO	Increase frataxin
A0001	Antioxidant
Nicotinamide	Increase frataxin
RG2833	Increase frataxin
Interferon gamma	Increase frataxin
Resveratrol	Antioxidant



Omaveloxolone: 疗效有争议

- Skylarys(Omaveloxolone)于2023年2月获批上市，定价37万美元/年，成为FDA批准的首个FA治疗性药物。
- 2023年全年销售额为5600万美元，2024Q1销售额为7800万美元。Stifel分析师表示该品种峰值销售或达到**10亿美元**。
- Omaveloxolone靶向KEAP1，其主要功能为激活NRF2，而NRF2有抗氧化以及保护神经的功能，因此理论上可以缓解FA的症状或疾病进展。
- Moxie研究临床设计：用药48周+2周随访，1:1安慰剂对照，Oma组患者基线较安慰剂组略微更严重；主要临床终点为mFARS(满分99，分数越高病情越严重)评分改善。

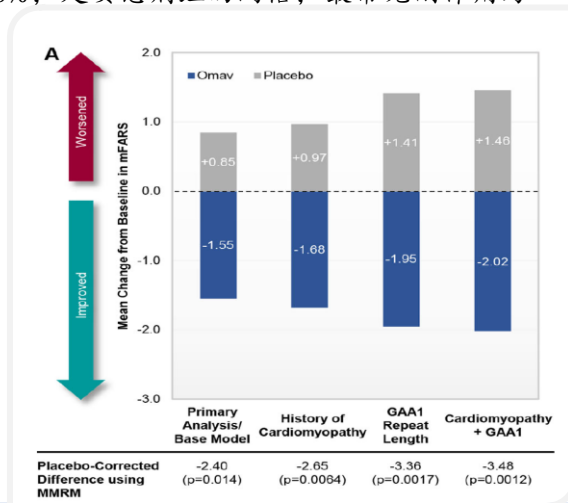
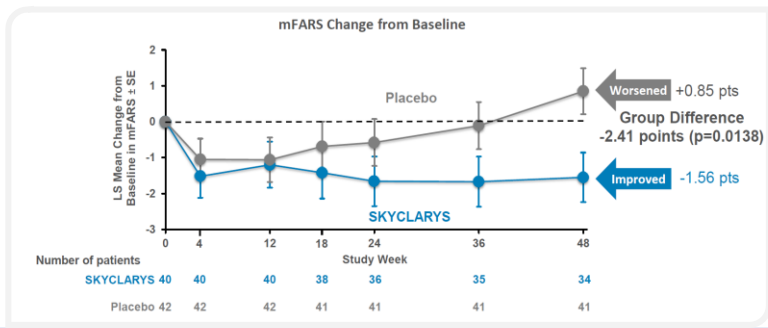
➤ 试验数据:

- Oma组mFARS评分改善1.56分，安慰剂组进展0.85分，两组差异为2.41分， $p=0.0138$ ，达到显著性；
- 分亚组看，18岁以下疗效更显著，两组差异达4.16分(年纪越小，进展越快)；
- 两项次要临床终点PGIC和CGIC均为达到统计学显著性，post hoc分析考虑了两组BL差异，得出的数据具有统计学差异；
- 安全性数据：两组总体AE均为100%，Oma组SAE占10%，高于安慰剂组的6%，停药率8%，是安慰剂组的两倍，最常见副作用为头疼、反胃、转氨酶升高等。

- **结论：虽然Oma达到统计学显著性，但在99分mFARS scale上改善2.41分的疗效并特别鼓舞人心。**2023年10月，公司继续读出3年随访数据，Oma组与安慰剂组mFARS分别进展6.6分和3分，两组差距为3.6分。



The US FDA has approved Reata's Pharmaceutical's omaveloxolone for Friedreich's ataxia, a rare inherited disease that progressively damages the nervous system. The agency granted the surprise approval for the first-in-class NRF2 agonist despite questions about the strength of the supporting efficacy data.

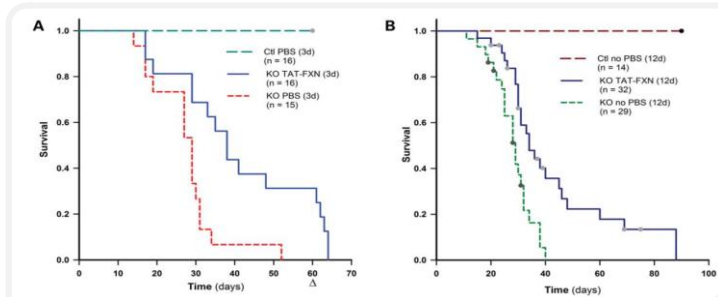
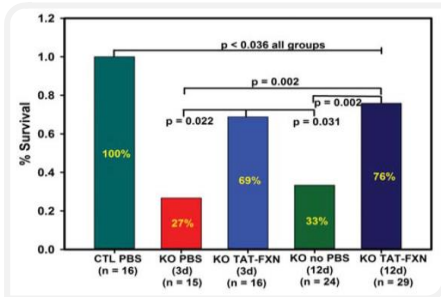


目 录

- 公司概况
- 行业概况
- 研发分析
- 风险提示

Nomlabofusp: 跨膜蛋白酶补充疗法, 显著延长小鼠寿命

- Nomlabofusp: 外源蛋白酶补充疗法, 通过蛋白工程人工模拟天然FXN, 在FXN的MTS前端加入CPP片段, 以帮助Nomla跨膜进入细胞内; 一旦进入到线粒体内, MTS和CPP片段都将被切除掉, 留下具备完整功能的frataxin蛋白。
- Nomla用的CPP是最常见的TAT(HIV-transactivator of transcription), 至今FDA还未批准过相关药品; 曾经最接近上市的TAT品种是Auris Medical的AM-111 (TAT-JNK), 用于治疗ISSNHL(失聪); 然而其三期临床却以失败告终; 究其原因, 或与ISSNHL机制复杂较为复杂, 且安慰剂效应过强有关; 虽然主要临床终点未达到统计学意义, 但post hoc分析可以看出AM-111对重症患者有统计学意义的显著疗效。综上, AM-111的失败不代表TAT modality不具备成药性。
- Nomla在临床前老鼠FA模型中展现过喜人的疗效: 治疗组小鼠平均寿命较安慰剂组显著延长49~53%, 且生存率较安慰剂均高出40pct以上。



Results: While the primary efficacy endpoint was not met in the overall study population, post-hoc analysis showed a clinically relevant and nominally significant treatment effect for AM-111 0.4mg/ml in patients with profound ISSNHL. The study drug and the administration procedure were well tolerated.

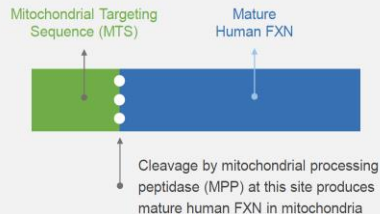
Conclusions: AM-111 provides effective otoprotection in case of profound ISSNHL. Activation of the JNK stress kinase, AM-111's pharmacologic target, seems to set in only following pronounced acute cochlear injury associated with large hearing threshold shifts. **Key Words:** AM-111—Apoptosis—Brimapitide—Clinical trial—Hearing loss—ISSNHL—JNK—Peptide—Rescue medication.

Otol Neurotol 40:584–594, 2019.

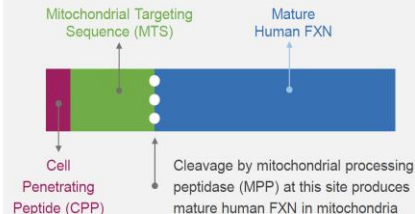
Table 7. Some examples of Clinical trials involving CPPs as drug delivering and bio-imaging tools.

CPP involved	Study stage	Compound name	Drug used with CPP	Disease/therapy	Ref.
BT1718	Phase 1, Phase 2	-	alone	Adv. Solid Tumors, small cell lung sarcoma, and oesophageal cancer	NCT03486730
TAT	Phase 2 completed 2019	-	Daxibotulinumtoxin-A	Cervical dystonia	[222,223] NCT02706795
P28	Phase 2	P28GST	Glutathione-S-transferase	Crohn's disease	[223] NCT02281916
D-TAT	Phase 3, completed 2017	AM-111, XG-102, brimapitide	D-JNKI-1	Postoperative ocular inflammation	[224] NCT02508337
D-TAT	Phase 3	AM-111, XG-102, brimapitide	D-JNKI-1	Hearing loss/Stroke	NCT02561091
Activable CPPs	Phase 1b, clinical trial in women undergoing breast cancer surgery	Pegloprastide (also known as AVB-620)	Cy5 and Cy7 fluorophores	Breast cancer imaging	NCT02391194

STRUCTURE OF ENDOGENOUS FXN



STRUCTURE OF NOMLABOFUSP



临床2期剂量探索：安全性、Biomarker数据良好

- 公司于2024/2/12公布临床2期数据，引发**股价连涨3日，合计涨幅超过70%**。
- 临床设计：该研究是一项28天剂量探索（25mg、50mg）性临床2期试验，共入组28名18岁以上的FA患者，其主要临床终点为一系列biomarker，如周边组织（皮肤细胞、口腔细胞）frataxin含量、PK、相关基因表达量等，以及安全性。
- 给药方式：头14日每日皮下注射，后改为隔日注射（便捷性相对较弱，应开发长效制剂）。

实验结果：

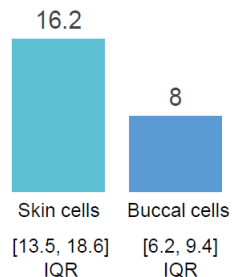
- 患者基线FXN水平仅只有正常人的17%以下；
- 50mg组用药14天后皮肤细胞中FXN水平上升至**33~59%，即平均翻倍以上提升**，同时安慰剂组无改变，甚至部分降低；
- 皮肤细胞FXN含量约为口腔细胞的两倍，或因口腔细胞新陈代谢速度高于皮肤细胞，以及样本采集方法不同；
- 改为隔日注射后，FXN水平持续提高，但提升程度有所下降，因此**后续临床将改为全程每日注射**；
- 剂量依赖性明确。

Day 28 Buccal FXN Levels			
Dose	Visit	Absolute Values (pg/μg)	
		Median	Mean
25 mg	Baseline	1.70	1.65
	Day 28	1.73	1.76
	Change from Baseline	0.03	0.11
50 mg	Baseline	1.76	1.77
	Day 28	2.15	2.15
	Change from Baseline	0.48	0.38

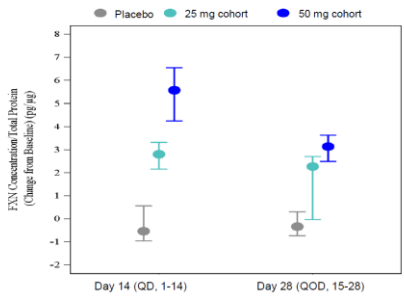
Day 28 Skin FXN Levels			
Dose	Visit	Absolute Values (pg/μg)	
		Median	Mean
25 mg	Baseline	3.70	3.38
	Day 28	4.39	4.80
	Change from Baseline	2.28	1.41
50 mg	Baseline	2.12	2.08
	Day 28	5.23	5.24
	Change from Baseline	3.14	3.17

- 安全性：总体安全耐受性良好；临床1/2期试验合计61名受试者，目前均无SAE，最常见AE为ISR；Ph1出现过1例G3转氨酶升高两名患者终止临床，原因为：1) 恶心反胃，2) 过敏反应。

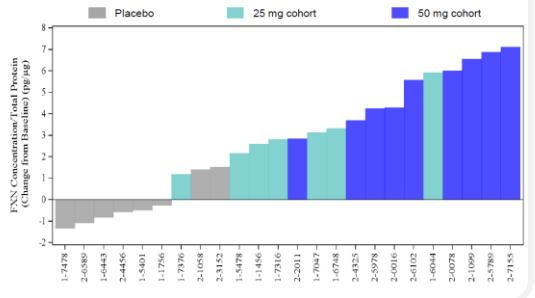
Median Frataxin Concentration (pg/μg)
in Homozygous Healthy Volunteers (n = 60)



Skin Cells FXN Levels* Change from Baseline**



FXN Levels* in Skin Cells Change from Baseline at Day 14



Biomarker数据的重要临床意义：推迟疾病进展

- 疗效与**致残**年龄的关系：
 - 实际上Heterozygous患者的FXN表达量也只有正常人的50%，但他们并没有任何症状（Nomla Ph1 data）；
 - 若将患者体内FXN表达量提升至正常人的31%以上，则可将致残时间从11.5年推迟至18.3年（从发病日起）；
- 50mg组可将67%、14%的患者的皮肤、口腔FXN含量提升至37.5%以上（口腔含量低或与样本采集方法以及口腔细胞新陈代谢较快有关）；其中有33%患者皮肤含量提升50%以上。
- 注意事项：
 - 神经、心肌、骨骼肌细胞FXN的表达量非常重要，**但其样本采集难度大**，不可复制，皮肤和口腔细胞只是两个代表性样本组织，因此Nomla项目的主要风险是：**1) 目前暂时无法得知该蛋白在全身所有组织中的含量，特别是心肌、骨骼肌和神经细胞；2) 目前公司仅公布了biomarker数据，暂无临床疗效/症状/疾病进展推迟（mFARS）相关的数据。**
 - 若真如公司所说口腔细胞FXN含量低是因为该类细胞代谢/turnover太快，那么相对较慢的心肌、神经细胞理论上FXN含量会更高，因为只要细胞不死，那么每日注射的Nomla就会持续累积（仅理论）。
 - 目前FDA并未要求公司提供其他组织的FXN数据。
- Younger AGE: FXN表达量越低，发病时间就越早，发病时间越早，进展越快，且神经系统损伤大多不可逆，因此理论上越早治疗越好。目前临床入组年龄下限为18岁，**有进一步下探的空间。**

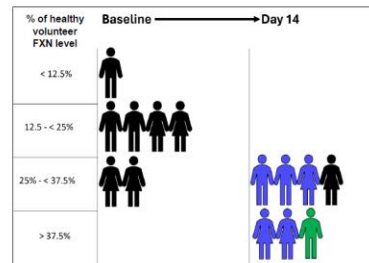
Median Age of Onset and Rate of Disease Progression in Relation to FXN Levels

FXN Level* (% of Normal Level)	Age of Onset (Years)	FARS** (Change/Year)
11.2	7	2.9
22.0	11	2.1
31.0	16	2.0
48.7	19	1.6

Median Age of Onset Predicts Time to Loss of Ambulation

Age of Onset (Years)	Median Time to Loss of Ambulation (Years)
< 15	11.5
15 to 24	18.3
> 24	23.5

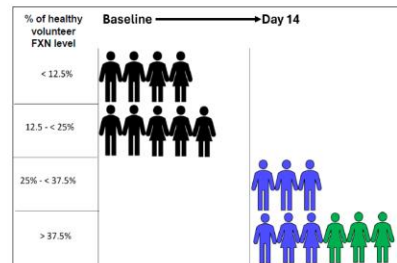
25 mg of Nomlabofusp



■ Baseline FXN levels as a % of average FXN level in healthy volunteers

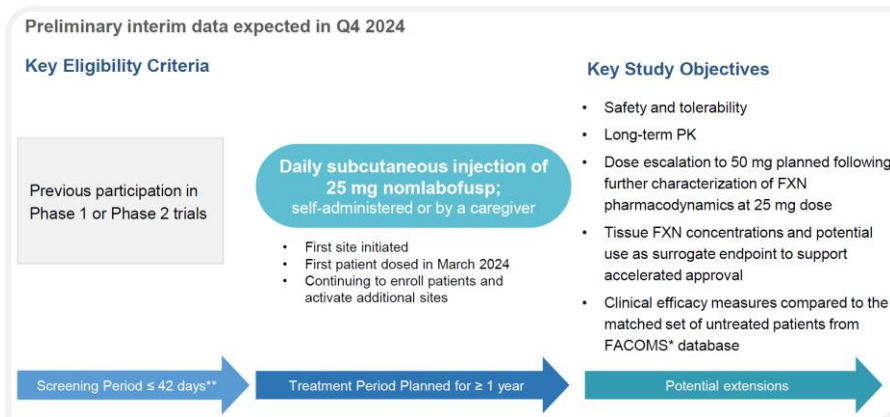
■ FXN levels increased from baseline and reached 25% to < 50% of average FXN level in healthy volunteers

50 mg of Nomlabofusp



■ FXN levels increased from baseline and reached > 50% of average FXN level in healthy volunteers

- Open Label Extension研究(OLE)预计2024Q4读出数据：
 - 25mg组预计2024Q4读出数据，计划作为上市申请的注册性临床研究；
 - 其主要临床终点为长期安全性数据，次要终点还包括与FACOMS(Natural History)数据库中未经治疗的患者对照临床疗效（相当于安慰剂组）、真实世界依从性情况等，计划治疗时间大于等于1年；其风险点在于25mg组疗效可能不如50mg组；
 - 注意该研究允许患者on background omaveloxolone，但会确保部分患者没有背景用药；
- 公司5/30日入选FDA的START Pilot Program（罕见病加速审批计划试行项目），有望加速研发以及审批进度；
- 5月底FDA取消对50mg组的临床暂停限制，此前因等候临床前动物试验安全性问题的调查结果被暂停；
- 2025H2 BLA：如若OLE临床试验成功，公司计划于2025H2提交BLA加速审批。
- Confirmatory Trial：公司将于提交BLA之前启动**双盲安慰剂对照临床确认性研究**，以观察包含mFARS在内的长期疗效数据，该研究理论上需要更长时间才能看到效果。
- 拓展适应症：启动2~17岁儿童患者临床研究。



Intend to pursue accelerated approval with FDA

FDA acknowledgement that FXN deficiency appears to be critical to the pathogenic mechanism of FA, and that there continues to be an unmet need for treatments that address the underlying disease pathophysiology. Discussions to support an accelerated approval are ongoing. BLA submission targeted for 2H 2025

OLE study with near-term catalysts

Initiated OLE study with 25 mg daily dosing in Q1 2024 with **interim data expected in Q4 2024**
To potentially escalate dose in the OLE study, 25 mg treatment data will be submitted for FDA review due to continued partial clinical hold

目 录

- 公司概况
- 行业概况
- 研发分析
- 风险提示

- 临床2期OLE研究失败的风险。
- 药物安全性不及预期的风险。
- FDA不予批准的风险。
- 药物上市后销售不及预期的风险。
- 因定价过高保险不予支付的风险。
- 竞争格局恶化的风险。
- 美国继续推迟降息造成融资环境恶化的风险等。

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

一般声明

华福证券有限责任公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券有限责任公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海

公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT座20楼

邮编：200120

邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn

