

PAION AG, Aachen

Jahresfinanzbericht

für das Geschäftsjahr 2018



PAION AG, Aachen

Konzernabschluss

zum 31. Dezember 2018 gemäß § 315 e HGB nach IFRS und

Konzernlagebericht

für das Geschäftsjahr 2018

Konzernlagebericht	3
Konzernabschluss	
Konzernbilanz	56
Konzerngesamtergebnisrechnung	58
Konzernkapitalflussrechnung	59
Konzerneigenkapitalpiegel	60
Konzernanhang	61
Bilanzeid	88
Bestätigungsvermerk	89

Konzernlagebericht für das Geschäftsjahr 2018

Grundlagen der PAION AG und der PAION-Gruppe

I. Geschäftsmodell der PAION AG und der PAION-Gruppe

Die PAION AG ist ein börsennotiertes Specialty-Pharma-Unternehmen, das innovative Wirkstoffe zur Anwendung bei ambulanter und im Krankenhaus durchgeführter Sedierung, Anästhesie sowie in der Intensivmedizin mit dem Ziel einer späteren Vermarktung entwickelt. Die PAION AG agiert ausschließlich als Management- und Dienstleistungsholding. Die Management- und Serviceleistungen werden gegenüber den Tochtergesellschaften erbracht. Die Leistungen umfassen im Wesentlichen die Entwicklung der Konzernstrategie sowie Verwaltungstätigkeiten, unter anderem Buchhaltung, Recht, Personalwesen, Öffentlichkeitsarbeit und Controlling. Darüber hinaus unterstützt die PAION AG die Finanzierung des laufenden Geschäftsbetriebs der Tochtergesellschaften, und die Konzerngesellschaften erbringen untereinander Leistungen vorwiegend im Entwicklungsbereich. Die Geschäftstätigkeit der PAION-Gruppe (im Folgenden auch: PAION) wird im Wesentlichen durch die operative Entwicklungstätigkeit der Tochtergesellschaften, insbesondere der PAION UK Ltd, geprägt, die im Folgenden dargestellt wird.

Das Entwicklungsportfolio von PAION umfasst ausschließlich den Arzneimittelkandidaten Remimazolam. Die Produktkandidaten M6G und GGF2 werden nicht aktiv weiterentwickelt und sind damit keine wesentlichen Werttreiber im Portfolio der PAION-Gruppe. Für M6G sind die Lizenzrechte für China an Yichang Humanwell vergeben. GGF2 ist an Acorda Therapeutics, Inc. (Acorda) auslizenziert.

Für Remimazolam hat PAION Lizenznehmer in den Märkten USA, China, Südkorea, Kanada, Russland/GUS, Türkei, der MENA-Region und Japan. Für die Anwendung von Remimazolam in der Indikation Kurzsedierung ist die klinische Entwicklung bereits vollständig abgeschlossen; in China wurde bereits ein Zulassungsantrag eingereicht. Für die Indikation Allgemeinanästhesie befindet sich Remimazolam am Ende der klinischen Entwicklung und ist für Japan bereits erfolgreich abgeschlossen; im Berichtsjahr wurde für diese Region ein Marktzulassungsantrag eingereicht. Die verschiedenen Indikationen zur Anwendung von Remimazolam werden im weiteren Verlauf detailliert erläutert.

Das Geschäftsjahr 2018 war durch die Konzentration von PAION auf die Fortführung der Entwicklung von Remimazolam sowie regulatorische Aktivitäten geprägt, insbesondere die Vorbereitung sowie den Start einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie in der EU sowie die Vorbereitungen für die Marktzulassungsanträge in den USA und Japan.

2. Steuerungssystem der PAION AG und der PAION-Gruppe

Finanzielle Leistungsindikatoren sind die Liquidität (Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente aus der Bilanz und Cashflows aus der Kapitalflussrechnung), das Eigenkapital, die Umsatzerlöse, die Forschungs- und Entwicklungskosten, die Verwaltungs- und Vertriebskosten sowie die Mitarbeiteranzahl. Das finanzwirtschaftliche Steuerungssystem der PAION AG und der PAION-Gruppe basiert auf einer monatlichen Berichterstattung auf Kostenstellen- und Kostenträgerbasis,

die gleichzeitig Budgetabweichungen der finanziellen Leistungsindikatoren aufzeigt. Signifikante Abweichungen werden in die kurz- und langfristige Unternehmensplanung fortgeschrieben. Darüber hinaus werden die geplanten Entwicklungsfortschritte mit dem geplanten Budget abgeglichen. Das hierfür eingesetzte Planungstool ermöglicht es der Unternehmensleitung, durch die Simulation verschiedener Szenarien Chancen und Risiken frühzeitig zu identifizieren, zu bewerten und ihren Einfluss auf die künftige Unternehmensentwicklung, insbesondere auf die maßgebende finanzielle Steuerungsgröße Liquidität, zu bestimmen.

Die für PAIONs Geschäftstätigkeit wichtigen nichtfinanziellen Leistungsindikatoren ergeben sich vor allem aus der Entwicklungstätigkeit und den kommerziellen Aktivitäten. Die klinische, nichtklinische, regulatorische und Produktionsentwicklungstätigkeit ist durch die Beauftragung externer Dienstleister geprägt. Die Steuerung der Entwicklungstätigkeiten erfolgt anhand detaillierter Projektpläne mit definierten Arbeitspaketen verbunden mit festgelegten Berichts- und Informationspflichten. Dabei stehen besonders die im Rahmen der Entwicklung von Remimazolam gewonnenen Daten zur Positionierung im Vergleich zu Konkurrenzprodukten und der Entwicklungsfortschritt sowie die für eine angestrebte Zulassung relevanten Daten bezüglich Sicherheit und Effektivität von Remimazolam im Fokus. Die Ergebnisse werden laufend in den internen Projektteams verarbeitet und an den Vorstand berichtet.

Die kommerziellen Aktivitäten und die Auslizenzierungsaktivitäten zielen auf die spätere Vermarktung von Remimazolam durch PAION (in der EU) oder durch Lizenznehmer ab. Der Stand der Aktivitäten wird fortlaufend dokumentiert und beraten. PAION hat für Remimazolam bereits mehrere regionale Lizenzverträge geschlossen. Die Lizenznehmer arbeiten in ihrem jeweiligen Lizenzgebiet autark. Die Kooperationen sehen jedoch gegenseitige Informationspflichten vor. Die Entwicklung in den USA in der Indikation Kurzsedierung wurde von PAION abgeschlossen. Der US-amerikanische Lizenznehmer Cosmo Pharmaceuticals (Cosmo) plant in Kürze die Einreichung des Zulassungsantrags in der Kurzsedierung und ist verantwortlich für alle weiteren Entwicklungsaktivitäten in den USA.

Die zentrale Koordination des weltweiten Informationsflusses zwischen den Lizenznehmern wird von PAION wahrgenommen. Die Aktivitäten werden überwacht und fortlaufend analysiert und an den Vorstand berichtet.

3. Forschung und Entwicklung

Die Geschäftstätigkeit von PAION wird im Wesentlichen durch die Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten bestimmt, über die ausführlich im Abschnitt 2. „Darstellung des Geschäftsverlaufs und der Entwicklungstätigkeit“ berichtet wird.

Wirtschaftsbericht

I. Gesamtwirtschaftliche und branchenbezogene Rahmenbedingungen

a. Gesamtwirtschaftliche Entwicklung

Auch im Jahr 2018 hat sich das Wachstum der deutschen Wirtschaft fortgesetzt. Treiber waren insbesondere die Investitionen mit einem Anstieg von 4,8 % sowie der Konsum mit einem Wachstum von 1,0 % gegenüber dem Vorjahr. Mit einem Anstieg des Bruttoinlandsprodukts (BIP) von 1,5 % (2017: 2,2 %) hat das Wachstum aber an Schwung gegenüber 2017 verloren.¹

Ein abnehmendes Wirtschaftswachstum hat sich auch im Euroraum gezeigt: So stieg das BIP in der Eurozone nach 2,4 % in 2017 nur noch um 1,8 % in 2018, und ein weiterer Rückgang auf 1,6 % wird für 2019 erwartet. Das Wachstum des weltweiten BIPs hingegen ist nur leicht von 3,8 % im Vorjahr auf 3,7 % in 2018 gesunken, wozu gegenläufig zur Entwicklung im Euroraum vor allem ein Anstieg des Wachstums des US-BIPs von 2,2 % im Vorjahr auf 2,9 % in 2018 beigetragen hat.² Während der Rückgang des Wachstums im Euroraum wesentlich durch eine abnehmende globale Nachfrage, insbesondere aus China, bedingt ist, hat die US-Wirtschaft 2018 von den Auswirkungen der dortigen Steuerreform profitiert.³

Für 2019 wird mit einer weiteren Verlangsamung des weltweiten Wachstums von 3,7 % im Vorjahr auf nun 3,5 % gerechnet. Insbesondere eine Abnahme des Wachstums der entwickelten Volkswirtschaften trägt zu diesem Trend bei. Wesentliche Unsicherheit besteht vor allem hinsichtlich der Auswirkungen und etwaigen Ausweitung internationaler Handelsbeschränkungen und Zölle. Darüber hinaus wird der kurz- und mittelfristige Ausblick getrübt durch den potentiellen Austritt des Vereinigten Königreichs aus der Europäischen Union ohne Folgeregelungen (sog. „No-Deal-Brexit“), geopolitische Spannungen sowie eine zunehmend zurückhaltendere Stimmung an den Finanzmärkten.⁴

Dies spiegelt sich auch an den Aktienmärkten wider: Der DAX verzeichnete 2018 einen Rückgang von 18,3 % gegenüber dem Schlussstand von 2017; auch der EUROSTOXX 50 schloss 2018 mit einem Minus von 14,3 % gegenüber dem Vorjahr ab. Der Dow Jones sank 2018 weniger stark und beendete das Jahr mit einem Minus von 5,6 % gegenüber dem Schlussstand des Vorjahres.

¹ Statistisches Bundesamt: Deutsche Wirtschaft ist im Jahr 2018 um 1,5 % gewachsen, Pressemitteilung vom 15. Januar 2019.

² Internationaler Währungsfonds: World Economic Outlook Update, Januar 2019.

³ Commerzbank Research: Economic and Market Monitor – Chart Book February 2019.

⁴ Internationaler Währungsfonds: World Economic Outlook Update, Januar 2019.

b. Entwicklung der Pharma- und Biotechnologiebranche

Die Pharma- und Biotechnologiebranche ist nach wie vor geprägt durch stetig steigende Kosten der Medikamentenentwicklung, die einer zunehmenden Portfoliokomplexität, dem Trend zu personalisierten Therapien und immer umfangreicheren und anspruchsvolleren regulatorischen Anforderungen geschuldet sind und denen zunehmend niedrigere Erlöse insbesondere durch die Verschärfung des Wettbewerbs, das Auslaufen des Patentschutzes vormals umsatzstarker Medikamente sowie Preisdruck durch staatliche Regulierung gegenüberstehen.⁵ So haben sich die Entwicklungskosten eines neuen Medikaments bei den großen Pharmaunternehmen von 2010 bis 2018 um durchschnittlich ca. 82 % erhöht, während sich das erwartete Spitzenumsatzpotential ungefähr halbiert hat.⁶

Obwohl das weltweite Transaktionsvolumen in der Pharmabranche mit USD 198 Mrd. 2018 wieder zugenommen hat, lag es trotz der Verfügbarkeit der entsprechenden Finanzmittel rund USD 90 Mrd. unter dem Durchschnitt der Jahre 2014 bis 2016. Neben hohen Bewertungen, die sich für Biotechnologieunternehmen von 2014 bis 2018 im Durchschnitt um 78 % erhöht haben, wurde das Transaktionsvolumen insbesondere durch bestehende Unsicherheiten hinsichtlich (potentieller) internationaler Handelsbeschränkungen und durch geopolitische Spannungen gebremst.⁷

Das Finanzierungsumfeld in der Pharma- und Biotechnologiebranche war 2018 sehr gut. So wurden 2018 mit USD 8,3 Mrd. weltweit so viele Mittel durch Börsengänge eingeworben wie noch nie zuvor; das bisherige Hoch von 2014 wurde damit um knapp 32 % übertroffen.⁸ Auch in Deutschland wurde mit eingeworbenen Mitteln von insgesamt EUR 1,3 Mrd. ein neues Allzeithoch des Finanzierungsvolumens in der Branche erreicht.⁹ In der Bewertung der Pharmaunternehmen spiegelt sich dies zumindest auch im DAXsubsector Biotechnology Index wider, der 2018 um 14,3 % im Vergleich zum Schlusstand des Vorjahres stieg, während der NASDAQ Biotechnology Index das Jahr 2018 mit einem Minus von 9,3 % abschloss.

Die wesentlichen Wettbewerbstreiber in der Pharma- und Biotechnologiebranche werden voraussichtlich auch 2019 weiterhin bestehen und den Konsolidierungsdruck aufrechterhalten. Neben steigendem Wettbewerbsdruck und stetig zunehmenden Anforderungen an die Branche etwa in Hinblick auf Digitalisierung, Individualisierung von Therapien und regulatorische Voraussetzungen sind Unternehmen mit klarem therapeutischen Fokus erfolgreicher als weniger fokussierte Mitbewerber. Unter Berücksichtigung der starken Fragmentierung in der Branche, der Verfügbarkeit erheblicher Finanzmittel durch die in den USA in Kraft getretene Steuerreform sowie

⁵ Deloitte Centre for Health Solutions: Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018, 2018; Ernst & Young: 2019 EY M&A Firepower report: When data and technology expedite growth, how can dealmaking power the value equation?, 2018.

⁶ Deloitte Centre for Health Solutions: Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018, 2018.

⁷ Ernst & Young: 2019 EY M&A Firepower report: When data and technology expedite growth, how can dealmaking power the value equation?, 2018.

⁸ Morrison, C. (2019): Boom: 2018's biotech IPOs, in: Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 18, Januar 2019.

⁹ transkript: Finanzierungen auf 1,3 Mrd. Euro verdoppelt, Meldung vom 11. Januar 2019.

der weiterhin lockeren Geldpolitik der Zentralbanken ist auch 2019 ein hohes Akquisitions- und Transaktionsvolumen weltweit in der Pharmabranche zu erwarten.¹⁰ Es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit insbesondere die Ausgestaltung und etwaige Ausweitung internationaler Handelsbeschränkungen und protektionistische Tendenzen dämpfend auf die Akquisitions- und Transaktionsvolumina wirken.

2. Darstellung des Geschäftsverlaufs und der Entwicklungstätigkeit

Das Entwicklungsportfolio der PAION-Gruppe besteht im Wesentlichen aus Remimazolam mit seinen drei Indikationen Kurzsedierung, Allgemeinanästhesie und Sedierung auf der Intensivstation.

Remimazolam

Remimazolam ist ein ultrakurz wirksames intravenöses Benzodiazepin-Sedativum und -Anästhetikum, das bereits positive Ergebnisse in klinischen Phase-III-Studien gezeigt hat. Im menschlichen Körper wird Remimazolam von Gewebe-Esterasen, einer weit verbreiteten Art von Enzymen, zu einem inaktiven Metaboliten abgebaut und nicht über cytochromabhängige Abbauewege in der Leber. Wie bei anderen Benzodiazepinen steht mit Flumazenil ein Gegenmittel zur Verfügung, um bei Bedarf die Sedierung und Narkose des Patienten wieder rasch beenden zu können. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in klinischen Studien bei rund 2.400 Probanden und Patienten gezeigt. Die bisherigen Daten deuten darauf hin, dass Remimazolam einen raschen Wirkeintritt und ein schnelles Abklingen der Wirkung hat und dabei ein günstiges kardiorespiratorisches Sicherheitsprofil besitzt.

PAION hat die klinische Entwicklung von Remimazolam für Kurzsedierungen in den USA abgeschlossen. Der US-amerikanische Lizenznehmer Cosmo plant in Kürze die Einreichung des Zulassungsantrags in der Kurzsedierung und ist verantwortlich für alle weiteren Entwicklungsaktivitäten in den USA. In Japan hat der Remimazolam-Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag in der Allgemeinanästhesie im Dezember 2018 eingereicht und in China beantragte der Lizenznehmer Yichang Humanwell im November 2018 die Marktzulassung in der Kurzsedierung. In Europa hat PAION eine Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie im Juli 2018 gestartet, für die der Abschluss der Patientenrekrutierung bis Ende 2019 erwartet wird.

Zusätzlich zur Kurzsedierung und Allgemeinanästhesie und basierend auf den positiven Ergebnissen einer Phase-II-Studie ist die Sedierung auf der Intensivstation (für mehr als 24 Stunden nach der Operation) eine weitere mögliche attraktive Indikation für eine Weiterentwicklung in Europa durch PAION selbst und in den verpartnerten Territorien durch die Lizenznehmer.

¹⁰ Ernst & Young: 2019 EY M&A Firepower report: When data and technology expedite growth, how can deal-making power the value equation?, 2018; Deloitte Centre for Health Solutions: Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018, 2018; PwC Health Research Institute: Top health industry issues of 2019: The New Health Economy comes of age, 2018; Commerzbank Research: Economic and Market Monitor – Chart Book February 2019.

Remimazolam ist verpartnert in den USA (Cosmo Pharmaceuticals), Japan (Mundipharma), China (Yichang Humanwell), Kanada (Pharmascience), Russland/GUS (R-Pharm), der Türkei und der MENA-Region (TR-Pharm) und Südkorea (Hana Pharm). In allen anderen Märkten außerhalb der EU steht Remimazolam zur Lizenzierung zur Verfügung.

Markt für Kurzsedierungen

PAION schätzt auf Basis externer Quellen (Symphony Health Solutions, Centers for Disease Control and Prevention) und eigener Projektionen, dass im Jahr 2013 ca. 43 Millionen Kurzsedierungen in den **USA** erfolgt sind; die meisten davon außerhalb von Krankenhäusern.

Das Wachstum des Kurzsedierungsmarktes in den USA wird seit vielen Jahren durch die Zunahme medizinischer Eingriffe mit Kurzsedierungen getrieben, wie z. B. Koloskopien, sowie durch eine zunehmende allgemeine Nachfrage nach Vorsorgeuntersuchungen. Laut iData Research, das mittels umfangreichen Zugriffs auf US-amerikanische Datenbanken historische Trends untersucht und Prognosen für Eingriffe in den USA abgibt, wurden 2015 26,7 Mio. Koloskopien und Endoskopien in den USA berichtet, und die Zahl wird voraussichtlich mit einer durchschnittlichen Rate von 2,6 % pro Jahr bis 2020 wachsen. PAION schätzt, dass 75 % der Koloskopien und Endoskopien ambulant durchgeführt werden.

Regelmäßige Koloskopien für Menschen im Alter ab 50 Jahren werden von allen großen Krankenkassen empfohlen und abgedeckt, einschließlich denen des „Centers for Medicare und Medicaid Services („CMS“)“, einer US-Bundesbehörde, die das nationale Sozialversicherungsprogramm verwaltet. Durch eine wirksame Vorsorge wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Krankheiten wie Krebs vermindert und somit das Leid für die Patienten sowie die damit assoziierte finanzielle Belastung der Kostenträger reduziert. Die Statistiken zeigen, dass die Rate der Darmkrebsdiagnosen in den USA für Personen ab 50 Jahren im Zeitraum von 2005 bis 2015 um 30 % gesunken ist, zum Teil, weil sich mehr Menschen dem empfohlenen Screening unterzogen haben. Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebsart und die dritthäufigste Ursache für Krebstod in den USA. Trotz des Rückgangs der Darmkrebs-Sterberaten als Folge der Früherkennung wurde im Jahr 2010 berichtet, dass nur 59 % der Menschen ab 50 Jahren, für die ein Screening empfohlen wurde, Darmkrebstests nach den aktuellen Richtlinien erhalten haben. Der Endoskopiemarkt in der Gastroenterologie stellt mit ca. 20 Mio. Eingriffen pro Jahr in den USA und einem stabilen Wachstum das lukrativste Marktsegment für Remimazolam in der Kurzsedierung dar.

Derzeit sind Propofol und Midazolam – beide generisch – die am häufigsten verwendeten Substanzen in der Kurzsedierung. PAION schätzt, dass diese zwei Substanzen einen Marktanteil von jeweils rund 50 % in Bezug auf den ambulanten Markt für Koloskopien in den USA haben. Das Propofol-Label schreibt die Anwesenheit eines Anästhesisten während des gesamten Verfahrens vor, da Propofol potentiell kardiodepressive Effekte und respiratorische Depressionen induziert, was zu zusätzlichen Kosten und höheren Risiken führt, da für Propofol kein Gegenmittel zur Verfügung steht, um bei Bedarf die Sedierung wieder rasch beenden zu können. Für Midazolam sind diese möglichen Nebenwirkungen weniger ausgeprägt und haben eine andere Relevanz, da eine unerwünscht tiefe Sedierung mit Flumazenil aufgehoben werden kann. Midazolam hat einen

langsameren Wirkeintritt und eine längere Wirkdauer, wodurch sich Auswirkungen auf den Patientendurchsatz und die Effizienz insgesamt ergeben können.

In den USA wird erwartet, dass die zunehmende Anzahl an Untersuchungen zu einem leistungsorientierten Abrechnungssystem führen wird, das zu einer besseren Anpassung der Zahlungen an eine hohe Untersuchungsqualität führen soll. Dies würde bedeuten, dass kosteneffiziente Medikamente mit einem klinischen Nutzen in größerem Umfang genutzt werden und dass weiterhin Prämien für innovative Medikamente mit einem starken klinischen Profil bezahlt werden. Daher geht PAION davon aus, dass Bedenken im Zusammenhang mit den Gesamtkosten der Verfahren, getrieben durch die Notwendigkeit der Überwachung durch Anästhesisten bei der Anwendung von Mitteln wie Propofol, Auswirkungen auf die Wahl von Arzneimitteln für Kurzsedierungen haben werden. Allein die Kosten im Zusammenhang mit Anästhesie-Dienstleistungen bei gastrointestinalen Endoskopieverfahren werden auf USD 1,3 Milliarden im Jahr 2009 geschätzt.¹¹ Dementsprechend erwartet PAION, dass Erstattungsregelungen der nationalen und kommerziellen Gesundheitssysteme wie Medicare, die in Abhängigkeit von der Anwesenheit eines Anästhesisten unterschiedlich hohe Beträge an Ärzte und/oder Patienten erstatten, potentiell die Nachfrage nach Produkten positiv beeinflussen, bei deren Anwendung die Anwesenheit eines Anästhesisten nicht erforderlich ist.

PAION geht davon aus, dass Remimazolam, vorbehaltlich der FDA-Zulassung (FDA = Food and Drug Administration; US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde) mit einem Sicherheitslabel vergleichbar mit dem von Midazolam, von den anstehenden Veränderungen hinsichtlich der Erstattungsregelungen profitieren könnte. Wenn es unter Aufsicht eines Gastroenterologen verabreicht werden könnte, wäre Remimazolam in der Lage, eine wettbewerbsfähige Alternative zu Midazolam anzubieten. Dies basiert auf seinem verbesserten Effizienzprofil im Vergleich zu Midazolam.

PAION evaluiert derzeit die Möglichkeit einer Einreichung eines Zulassungsantrags (MAA = Marketing Authorization Application) für Remimazolam in der Kurzsedierung in **Europa** bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) auf Basis des abgeschlossenen US-Entwicklungsprogramms.

In der EU schätzt PAION derzeit auf Basis eigener Projektionen für die Kurzsedierung ein Spitzenumsatzpotential in Höhe von ca. EUR 75 Mio. jährlich. Im Gegensatz zum US-amerikanischen Markt, der über eine große eigenständige Infrastruktur für ambulante chirurgische Eingriffe verfügt, findet die Kurzsedierung in Europa hauptsächlich Anwendung im Krankenhaus, bei der Anästhesisten die Gesamtverantwortung für die Sedierung von Patienten tragen. Dies birgt ein hohes Synergiepotential mit der geplanten Vermarktung von Remimazolam für die Verwendung in der Allgemeinanästhesie.

¹¹ Liu, H. et al. (2012): Utilization of Anesthesia Services During Outpatient Endoscopies and Colonoscopies and Associated Spending in 2003-2009, The Journal of the American Medical Association, 2012 307(11):1178-1184; Al-Awabdy, B. und Wilcox, C.M. (2013): Use of anesthesia on the rise in gastrointestinal endoscopy, World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, Januar 2013 5(1): 1-5.

Markt für Allgemeinanästhesie

Basierend auf öffentlich verfügbaren Statistiken zu Eingriffen und Operationen in der EU sowie Marktforschung schätzt PAION, dass in der EU jedes Jahr ca. 29 Millionen Operationen unter einer Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Davon werden ca. 10 Millionen Eingriffe bei Hochrisikopatienten vorgenommen (American Society of Anesthesiologists-("ASA")-Klassifikationen III oder höher), die besonders anfällig für hämodynamische Instabilität sind. Ca. 55 % aller Anästhesien sind balancierte Anästhesien, d. h. eine Kombination von intravenösen Mitteln und Narkosegasen, ca. 20 % sind intravenöse Anästhesien (TIVA) mit Propofol und die restlichen ca. 25 % entfallen auf Regionalanästhesien (z. B. epidurale Anästhesien). PAIONs Marktforschung zufolge werden in der EU für die Allgemeinanästhesie derzeit hauptsächlich Propofol (vor allem für die Einleitung) und Narkosegase, meistens in Verbindung mit intravenösen Opioiden, verwendet.

Die Fallzahlen in der EU werden voraussichtlich weiterhin durch das Altern der Bevölkerung zunehmen. PAION rechnet in der EU mit einer zukünftig steigenden Anzahl und Komplexität der medizinischen Eingriffe bei der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose, ebenfalls getrieben durch die erwartete weitere Alterung der Bevölkerung. Die Allgemeinanästhesie wird bei älteren Patienten häufiger als noch vor einigen Jahren angeboten, so dass die Wahl einer individuellen Anästhesie abhängig von der Art der Operation, der zugrundeliegenden Krankheit und der Beurteilung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands des Patienten, einschließlich der Begleiterkrankungen, getroffen wird.

Dementsprechend erwartet PAION, dass in der EU die Nachfrage nach sichereren Mitteln mit geringen Atemwegs- und Herz-Kreislauf-depressiven Effekten in den kommenden Jahren zunehmen wird. Dadurch ergeben sich erfolversprechende Möglichkeiten für Anästhetika mit einem verbesserten Sicherheitsprofil wie Remimazolam, selbst zu höheren Preisen im Vergleich zu bestehenden generischen Substanzen. Ähnliche Entwicklungen erwartet PAION vorbehaltlich weiterer Marktforschung auch für die USA und andere wichtige internationale Märkte. In der EU schätzt PAION derzeit auf Basis eigener Projektionen für die Allgemeinanästhesie ein Spitzenumsatzpotential in Höhe von ca. EUR 150 Mio. bis EUR 200 Mio. jährlich.

Bei Erwachsenen sind Schädigungen des Herzmuskels bei nichtherzchirurgischen Eingriffen (MINS; Myocardial Injury in Noncardiac Surgery) die häufigste kardiovaskuläre Komplikation, die im Zusammenhang mit derartigen Eingriffen auftritt. Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass intraoperative Schädigungen des Herzmuskels im Rahmen nichtherzchirurgischer Eingriffe bei etwa 8 % der weltweit jährlich ca. 200 Millionen Patienten auftreten und zu einer höheren Morbidität führen; so sterben ca. 10 % der Patienten, die eine solche Schädigung erleiden, innerhalb von 30 Tagen nach dem jeweiligen Eingriff. Als Ursache hierfür wird unter anderem ein (zu) niedriger Blutdruck und eine damit einhergehende zeitweilige Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff während des Eingriffs vermutet.¹² Auf Basis der bisher vorliegenden Sicherheitsdaten könnte Remimazolam durch die Verringerung intraoperativer Blutdruckabfälle einen signifikanten Beitrag zur Senkung dieser Mortalitätsrate beitragen.

¹² Khan, J. et al. (2014): Myocardial injury after noncardiac surgery, *Current Opinion in Cardiology*, 2014 Jul, 29(4):307-11; Abbott, T. E. F. et al. (2019): Depth of Anesthesia and Postoperative Delirium, in *JAMA*, 2019, 321(5):459-460.

Markt für Sedierung auf der Intensivstation

Der Plan zur weiteren Entwicklung von Remimazolam für die Verwendung zur Sedierung auf der Intensivstation basiert auf PAIONs Erwartung, dass die Sedierung auf der Intensivstation ein attraktives Marktpotential besitzt. Auf Grundlage von 2012 im Critical Care Medicine veröffentlichten Daten zur durchschnittlichen Behandlungsdauer auf Intensivstationen in Tagen pro Jahr in den USA sowie wissenschaftlichen Zeitschriftenartikeln aus der Intensive Care Medicine von 2012, in denen unter anderem die Anzahl der Einlieferungen auf Intensivstationen pro Jahr und die Anzahl von Erwachsenenbetten auf Intensivstationen in verschiedenen Ländern der EU erhoben wurden, schätzt PAION, dass in der EU und den USA zusammen ungefähr 14 Millionen Patiententage auf Intensivstationen mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung pro Jahr anfallen. PAION erwartet durch die in beiden Regionen alternde Bevölkerung den Anstieg dieser Zahl in den kommenden Jahren und geht davon aus, dass gerade vor diesem Hintergrund die Nachfrage nach sicheren Medikamenten zur Sedierung wie Remimazolam steigen wird, da ältere Patienten deutlich häufiger von systemischen Erkrankungen betroffen sind.

PAION wurde wiederholt von international renommierten Anästhesisten bestätigt, dass die Sedierung auf der Intensivstation ein attraktives Marktpotential besitzt. Allerdings wäre die Entwicklung auch mit dem höchsten Risiko von Nebenwirkungen verbunden, da es sich um schwerstkranke Patienten handelt. Aus diesem Grund steht für PAION zunächst die Entwicklung in der Allgemeinanästhesie im Vordergrund.

Klinische Entwicklung

Klinische Entwicklung	
Phase-II- und -III-Studien	Phase-I-Studien
Kurzsedierung (USA) - abgeschlossen	
Phase IIa Einfachgabe (Magenspiegelung) (100)	Phase I Einfachgabe in gesunden Probanden (81)
Phase IIb Mehrfachgabe (Darmspiegelung) (161)	Phase Ib Mehrfachgabe (Darmspiegelung) bei gesunden Probanden (51)
Phase III (Darmspiegelung) (461)	Phase I Pharmakokinetik (Nierenfunktionsstörung) (22)
Phase III ASA III/IV (Darmspiegelung) (79)	Phase I Thorough QT-Studie (54)
Phase III (Bronchoskopie) (446)	Phase I Untersuchung auf Missbrauchspotential
	• Intravenöse Verabreichung (40)
	• Orale Bioverfügbarkeit (14)
	• Orale Verabreichung mit Alkohol (20)
	• Intranasale Verabreichung (12)
Allgemeinanästhesie (Japan) - abgeschlossen	
Phase II Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen bei Operationen (85)	Phase I Bolus bei gesunden Probanden (42)
Phase II/III Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen bei Operationen (375)	Phase Ib Infusion bei gesunden Probanden (10)
Phase III in ASA III oder höher bei Operationen (62)	Phase I Leberinsuffizienz (USA) (20)
Allgemeinanästhesie (EU)	
Phase II in der Herzchirurgie (90)	Phase I PK-/PD-Modellierungsstudie (EEG) bei gesunden Probanden (20)
Phase III in der Herzchirurgie (23)*	
Phase III in der Allgemeinen Chirurgie (ca. 500)**	
Sedierung auf der Intensivstation (Japan)	
Phase II bei Patienten auf der Intensivstation (49)*	
Studien in anderen Territorien	
Phase III - Allgemeinanästhesie - Russland (150)	Phase I Einmalgabe ansteigende Dosis - China (62)
Phase III - Allgemeinanästhesie - Südkorea (198)	Phase I Dauerinfusion - China (12)
Phase II - Kurzsedierung - China (150)	
Phase III - Kurzsedierung - China (480)	
Phase IIa Dosisfindungsstudie - China (24)	

Patienten-/Probandenzahlen in Klammern

*) Studien vor Erreichung der geplanten Rekrutierungsanzahl beendet, keine Sicherheitsbedenken

***) Laufende Studie

Kurzsedierung bei kleinen Eingriffen (USA + China)

Mit insgesamt acht Phase-I-, zwei Phase-II- und drei Phase-III-Studien in der Indikation Kurzsedierung betrachtet PAION das klinische Entwicklungsprogramm für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA als abgeschlossen. In China wurden ebenfalls eine Phase-II- und eine Phase-III-Studie erfolgreich abgeschlossen.

In der ersten Anwendung am Menschen wurde ein breiter Dosierungsbereich untersucht – von keinem Effekt bis hin zum Bewusstseinsverlust (welcher für Kurzsedierung nicht erwünscht ist, aber indikativ ist für die Einleitung von Allgemeinanästhesien). Auf Basis dieser Ergebnisse umfasste die nächste Studienreihe eine Studie zur Darmspiegelung an gesunden Freiwilligen und eine Phase-IIa-Studie zu Magenspiegelungen. Diese Studien bestätigten die Notwendigkeit für eine 50 %-ige Dosisreduktion in Kombination mit Opioiden (bei Darmspiegelung) und waren die Grundlage für die Phase-IIb-Studie bei Koloskopie-Patienten. In dieser Studie wurde ein festgelegtes Dosierungsschema getestet, und die niedrigste Anfangsdosierung wurde im Phase-III-Programm verwendet.

Die erste Phase-III-Studie in den USA wurde 2016 erfolgreich abgeschlossen; der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit wurde erreicht. Die Phase-III-Studie wurde mit insgesamt 461 Patienten in 13 US-Studienzentren durchgeführt und diente dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo (und mit Midazolam als Ergänzungsmedikation) bei Koloskopiepatienten zu untersuchen. Zusätzlich enthielt die Studie einen Open-Label-Midazolam-Arm.

Der primäre Endpunkt der Studie war aus folgenden Endpunkten zusammengesetzt: keine Notwendigkeit für Ergänzungsmedikation, komplette Durchführung des Eingriffs und nicht mehr als fünf Verabreichungsdosen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls. Der primäre Endpunkt wurde in 91,3 % der Patienten in der Remimazolam-Gruppe und 1,7 % in der Placebo-Gruppe (einschließlich Midazolam als Ergänzungsmedikation) erreicht.

Wichtige sekundäre Endpunkte zeigten, dass die Remimazolam-Gruppe eine mediane Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs von 4,0 Minuten (Placebo: 19,5 Minuten) benötigte und die durchschnittliche Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins der Patienten bei 7,2 Minuten (Placebo: 21,3 Minuten) lag. Darüber hinaus dauerte es nach Aussage der Remimazolam-Patienten 331 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten (Placebo: 572 Minuten).

Es gab keine therapiebedingten schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen in der Studie. Hypotonie trat bei 44,3 % der Remimazolam-Patienten und bei 47,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf und machte den Großteil der Nebenwirkungen in allen Studiengruppen aus. Hypoxie (erniedrigte Sauerstoffwerte im arteriellen Blut) trat bei 1,0 % der Remimazolam-Patienten und bei 3,4 % der Patienten im Placebo-Arm auf.

Die Ergebnisse des „Hopkins Verbal Learning“-Tests, der fünf Minuten nach der Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins durchgeführt wurde und Messwerte zur Erinnerung und zur Merkfähigkeit beinhaltet, sind für Remimazolam im Vergleich zu Placebo alle besser ausgefallen.

Die Patientenzufriedenheit war in allen Gruppen vergleichbar.

Im Open-Label-Midazolam-Arm zeigten Patienten eine mediane Zeit von der Medikationsgabe bis zum Beginn des Eingriffs von 19,0 Minuten und eine durchschnittliche Zeit vom Ende des Eingriffs bis zum vollen Bewusstsein von 15,7 Minuten. Bei den Midazolam-Patienten dauerte es 553 Minuten, bis sie ihren Normalzustand wieder erreicht hatten.

Das US-Phase-III-Programm beinhaltet darüber hinaus eine zweite konfirmatorische, prospektive, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit einem Open-Label-Midazolam-Arm mit 446 Bronchoskopiepatienten.

Die Studie wurde 2017 erfolgreich abgeschlossen; der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit wurde erreicht. Die Phase-III-Studie wurde mit insgesamt 446 Patienten in 15 US-Studienzentren durchgeführt und diente dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo (und mit Midazolam als Ergänzungsmedikation) bei Bronchoskopiepatienten zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt der Studie war aus folgenden Parametern zusammengesetzt: keine Notwendigkeit für Ergänzungsmedikation, vollständige Durchführung des Eingriffs und nicht mehr als fünf Verabreichungsdosen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls für Remimazolam/Placebo und nicht mehr als drei Verabreichungsdosen innerhalb eines 12-Minuten-Intervalls für Midazolam. Der primäre Endpunkt wurde in 82,5 % der behandelten Patienten in der Remimazolam-Gruppe und 3,4 % in der Placebo-Gruppe erreicht (p-Wert < 0,0001). Wichtige sekundäre Endpunkte zeigten, dass die Remimazolam-Gruppe eine mediane Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs von 5,0 Minuten (Placebo: 17,0 Minuten) benötigte und die mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins der Patienten bei 6,0 Minuten (Placebo: 14,0 Minuten) lag. Darüber hinaus dauerte es im Median nach subjektivem Empfinden der Remimazolam-Patienten 404 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten (Placebo: 935 Minuten).

Im Open-Label-Midazolam-Arm wurde die erfolgreiche Durchführung des Eingriffs in 34,8 % der Patienten erreicht. Midazolam-Patienten zeigten eine mediane Zeit vom Beginn der Medikationsgabe bis zum Beginn des Eingriffs von 16,0 Minuten und eine mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins von 12,0 Minuten. Bei den Midazolam-Patienten dauerte es im Median 479 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten.

Im Rahmen des US-Phase-III-Entwicklungsprogramms wurde auch eine Sicherheitsstudie mit Remimazolam in ASA-III/IV-Koloskopiepatienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV) durchgeführt, die 2017 erfolgreich abgeschlossen wurde. Die Studie wurde mit insgesamt 79 Hochrisikopatienten durchgeführt und diente dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo (und mit Midazolam als Ergänzungsmedikation) bei Koloskopiepatienten zu untersuchen. Sie beinhaltete auch eine mit Midazolam behandelte Patientengruppe (Open-Label), in der Midazolam gemäß US-Zulassungsetikettendosierung dosiert wurde. Die Studie bestätigte sowohl das in allen früheren Studien gezeigte Sicherheitsprofil als auch die Verträglichkeit von Remimazolam in einer schwerkranken Patientenpopulation. Insgesamt zeigte Remimazolam eine gute Atem- und Herz-Kreislauf-Stabilität im Vergleich zu Placebo mit Midazolam als Ergänzungsmedikation. In beiden Gruppen wurden keine besorgniserregenden Nebenwirkungen

berichtet. Darüber hinaus waren die Wirksamkeit und Effizienzsteigerungen vergleichbar mit den beiden positiven konfirmatorischen US-Phase-III-Studien bei Koloskopie- und Bronchoskopiepatienten. So wurden 84,4 % der Patienten in der Remimazolam-Gruppe und 0 % in der Placebo-Gruppe erfolgreich behandelt (beinhaltet keine Notwendigkeit der Gabe von Ergänzungsmedikation und nicht mehr als fünf Verabreichungsdosen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls). Weitere wichtige Endpunkte zeigten, dass die Remimazolam-Gruppe eine mediane Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs von 5,0 Minuten (Placebo: 18,5 Minuten) benötigte und die mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins der Patienten bei 3,0 Minuten (Placebo: 5,0 Minuten) lag. Im Vergleich dazu wurden 12,9 % der Midazolam-Patienten erfolgreich behandelt. Midazolam-Patienten zeigten eine mediane Zeit von der Medikationsgabe bis zum Beginn des Eingriffs von 19,0 Minuten und eine mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollen Bewusstseins von 7,0 Minuten.

Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse der drei Phase-III-Studien:

	Remimazolam	Placebo	Midazolam (Open Label)*
Primärer Endpunkt erreicht	82,5–91,3 %	0,0–3,4 %	12,9–34,8 %
Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs	4,0–5,0 Min	17–19,5 Min	16,0–19,0 Min
Zeit vom Ende des Eingriffs bis zum vollen Bewusstsein	3,0–7,2 Min	5,0–21,3 Min	7,0–15,7 Min
Zeit bis zum Erreichen des Normalzustands	331–404 Min	572–935 Min	478,5–553 Min

*) Nicht relevant für Produktlabel

Basierend auf den Ergebnissen von präklinischen und Phase-I-Studien sowie in Absprache mit der FDA hat PAION zusätzliche Phase-I-Studien durchgeführt, um das Missbrauchspotential von Remimazolam genauer beurteilen zu können. Dabei wurden zwei Aspekte untersucht: ob Remimazolam in Kombination mit Alkohol unsachgemäß als KO-Droge und ob es missbräuchlich intranasal verwendet werden könnte. Im November 2017 hat die FDA mitgeteilt, dass das von PAION durchgeführte Programm zum Missbrauchspotential als ausreichend angesehen wird, um die notwendigen Daten zum Missbrauchspotential von Remimazolam beim Menschen zur Verfügung zu stellen. PAION betrachtet damit das klinische Entwicklungsprogramm für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA als abgeschlossen.

Im Juli 2018 hielt PAIONs Lizenznehmer Cosmo zusammen mit Teilnehmern von PAION ein Pre-NDA-Meeting (NDA = New Drug Application; Marktzulassungsantrag) mit der FDA für Remimazolam in der Kurzsedierung.

Pre-NDA-Meetings mit der FDA stellen den letzten Meilenstein der Medikamentenentwicklung vor der Einreichung eines Zulassungsantrags dar. Diese Treffen ermöglichen es den Unternehmen, sich mit der FDA über die Eignung der Unterlagen für eine Zulassung sowie den Zulassungsprozess und das gewünschte Produktlabel auszutauschen.

Beim Pre-NDA-Meeting mit der FDA ergaben sich keinerlei Hinweise, die der Einreichung des Zulassungsantrags wie geplant entgegenstehen würden.

Allgemeinanästhesie (Japan, EU, Russland, China + Südkorea)

Zum Einsatz von Remimazolam für die Allgemeinanästhesie wurden insgesamt sechs Phase-I-, drei Phase-II- und vier Phase-III-Studien durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk lag in den klinischen Programmen auf hämodynamischer Stabilität, die einen wichtigen medizinischen Bedarf in der Allgemeinanästhesie adressiert. Präklinische Daten hatten darauf hingewiesen und klinische Daten haben bestätigt, dass mit Remimazolam eine bessere hämodynamische Stabilität erreicht werden kann als mit Propofol.

Das japanische Programm startete mit einer vergleichenden Phase-I-Studie, die auf PAIONs erster klinischer Studie an Menschen basierte, und ergab ein identisches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil. Im nächsten Schritt wurde eine Phase-I-Studie mit kontinuierlicher Infusion durchgeführt, um die Dosierung für Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie zu bestimmen. Die aufgrund der danach durchgeführten Phase-II-Studie als sicher und effektiv eingestuft Dosierungen für Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose wurden anschließend in den japanischen Phase-III-Studien verwendet. Die Studien bestätigten die Sicherheit und Effektivität als Narkosemittel sowie ein verbessertes hämodynamisches Profil gegenüber Propofol.

Damit die japanischen Daten für eine Zulassung in Europa verwendet werden können, wurden in der 2014 in Deutschland im Rahmen des europäischen Entwicklungsprogramms durchgeführten Phase-II-Studie dieselben Dosierungen zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt. Diese Studie lieferte weitere Belege für ein potentiell vorteilhaftes hämodynamisches Profil von Remimazolam. Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit) für eine Allgemeinanästhesie wurde insgesamt von 98 % der Patienten in den Remimazolam-Dosis-Gruppen und bei 96 % in der Propofol/Sevofluran-Gruppe erreicht. Damit wurde eine ausgezeichnete Wirksamkeit in allen Behandlungsgruppen gezeigt. Der schnelle und verlässliche Eintritt ebenso wie das schnelle Abklingen der Wirkung waren wie erwartet vergleichbar in allen Behandlungsgruppen und bestätigen, dass Remimazolam ein dem Propofol ähnliches schnellwirkendes sedatives Profil besitzt.

Eines der wichtigsten Ziele dieser Studie war es, die hämodynamische Stabilität von Remimazolam bei herzchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu Propofol/Sevofluran zu untersuchen. Die Gabe von Propofol und Sevofluran führt bekanntermaßen zu Blutdruckabfällen. Um diese Effekte zu analysieren, wurde in der Studie eine beträchtliche Anzahl von Parametern untersucht. Remimazolam konnte dabei die verbesserte hämodynamische Stabilität, die bereits in der Phase-III-Studie von Ono gezeigt wurde, bestätigen.

Auf Basis dieser positiven Daten startete im August 2015 in Europa eine multinationale, multizentrische, randomisierte, einfach blinde Propofol-kontrollierte, konfirmatorische Phase-III-Studie bei Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Aufgrund des komplexen Studiendesigns in der Herzchirurgie gab es jedoch Schwierigkeiten bei der Rekrutierung. Trotz intensiver Bemühungen, die Patientenrekrutierung zu beschleunigen, ließ sich das Studiendesign nicht adäquat in die klinische Praxis übertragen. Daher beschloss PAION im Februar 2016,

die Studie nicht fortzusetzen, um eine langwierige und teure Fortführung in diesem Studiendesign zu vermeiden. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Nachfolgend evaluierte PAION die Möglichkeiten der Weiterentwicklung des klinischen Entwicklungsprogramms von Remimazolam in der EU. In Abstimmung mit führenden Meinungsbildnern in der Allgemeinanästhesie hat PAION eine Phase-I-Studie erfolgreich durchgeführt, die der Festlegung wesentlicher Elemente sowie der Berechnung der Patientenzahl der geplanten Phase-III-Studie diente. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-I-Studie, nachfolgender Simulationen und den wissenschaftlichen Beratungsgesprächen mit der zuständigen europäischen Regulierungsbehörde EMA zur Festlegung des neuen europäischen Phase-III-Programms hat PAION im Juli 2018 eine klinische Phase-III-Studie in der EU mit Remimazolam für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie gestartet.

Die randomisierte, einfach-blinde, Propofol-kontrollierte, konfirmatorische Phase-III-Studie wird ungefähr 500 ASA-III/IV-Patienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV), die sich keiner Notfalloperation unterziehen, in mehr als 20 europäischen Studienzentren einschließen. Der Abschluss der Patientenrekrutierung wird bis Ende 2019 erwartet.

Das primäre Studienziel besteht darin, zu zeigen, dass Remimazolam in seiner Wirksamkeit zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie während einer geplanten Operation im Vergleich zu Propofol nicht unterlegen ist ("Non-Inferiority"). Das sekundäre Hauptziel ist es, eine überlegene hämodynamische Stabilität (Vermeidung intraoperativen Blutdruckabfalls sowie der Notwendigkeit der Verabreichung blutdrucksteigernder Mittel) von Remimazolam im Vergleich zu Propofol zu zeigen.

Die Studie wurde in Absprache mit führenden europäischen Meinungsbildnern in der Allgemeinanästhesie entwickelt. Auf Basis der im Januar 2018 erfolgten wissenschaftlichen Konsultation mit der europäischen Zulassungsbehörde EMA geht PAION davon aus, dass eine positive Phase-III-Studie zusammen mit den früheren schon in Europa und Japan durchgeführten klinischen Studien für die Einreichung eines Zulassungsantrags in der Indikation Allgemeinanästhesie in der EU ausreichend sein sollte.

PAIONs Lizenznehmer R-Pharm hat im November 2018 den erfolgreichen Abschluss einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben und PAIONs Lizenznehmer Hana Pharm hat im Oktober 2018 die Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie erfolgreich abgeschlossen.

Sedierung auf der Intensivstation

In Japan wurde von PAIONs früherem Lizenznehmer Ono eigenständig eine Phase-II-Studie für die Sedierung auf der Intensivstation initiiert. In vereinzelten Fällen wurden nach längeren Gaben höhere Remimazolam-Plasmaspiegel als von Ono erwartet festgestellt, wie es auch für vergleichbare Substanzen bekannt ist. Dennoch wurde die explorative Studie 2013 von Ono vorzeitig beendet. Die Patienten wurden erfolgreich sediert und es wurden keine schwerwiegenden, unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Das Phänomen der erhöhten Remimazolam-Plasmaspiegel wurde daraufhin sorgfältig mittels einer Serie von präklinischen Tests und pharmakokinetischen Modellierungen untersucht. In keinem der durchgeführten Experimente konnten die Befunde nachvollzogen oder ein Erklärungsmodell für die erhöhten Plasmaspiegel gefunden werden. Die weitere Analyse hat ergeben, dass solche pharmakokinetischen Abweichungen häufig beim Einsatz von Sedierungsmitteln wie Midazolam und Propofol auf der Intensivstation beobachtet werden und die wahrscheinlichste Erklärung dafür die Schwere der Erkrankung der Patienten auf der Intensivstation ist. Die weitere Entwicklung des Programms „Sedierung auf der Intensivstation“ ist Teil des zukünftigen Remimazolam-Entwicklungsplans, der nach Vorliegen der dafür notwendigen Finanzmittel in Angriff genommen werden könnte.

Pädiatrische Entwicklung

Ein weiteres Feld mit großem klinischen Bedarf ist die Anwendung in der Pädiatrie, die für die Zeit nach der jeweils ersten Zulassung verpflichtend in der EU und den USA entwickelt werden muss.

Die Ziele der Sedierung und der Allgemeinanästhesie sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern die gleichen: Ermöglichen einer sicheren und erfolgreichen Durchführung diagnostischer, chirurgischer oder zahnärztlicher Eingriffe bei gleichzeitiger Minimierung von Stress und Beschwerden für den Patienten. Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung pädiatrischer Erkrankungen haben zu einem Anstieg der Anzahl schmerzhafter oder belastender Verfahren geführt, für die viele Kinder eine wirksame Sedierung oder Allgemeinanästhesie benötigen. Während bei Erwachsenen viele Eingriffe mit örtlicher Betäubung und verbaler Absicherung durchgeführt werden können, ist dies bei Kindern und Jugendlichen oft nicht möglich. Vor allem bei Kindern sind Eingriffe oft zu angsteinflößend, zu schmerzhaft oder müssen bei unkooperativen, kranken oder Kindern mit Schmerzen durchgeführt werden. PAION hat der EMA 2018 einen pädiatrischen Prüfplan vorgelegt. Vorbehaltlich der Zustimmung der EMA zu diesem Entwicklungsplan ist die Durchführung der verschiedenen Studien über mehrere Jahre hinweg nacheinander geplant, beginnend in der Kurzsedierung, gefolgt von der Allgemeinanästhesie und schließlich der Sedierung auf der Intensivstation. Die klinischen Studien werden zunächst bei Jugendlichen und weitere Studien werden bei immer jüngeren Kindern durchgeführt werden. Parallel dazu werden in den Studien nach anfänglich leichteren Grunderkrankungen im späteren Verlauf des Entwicklungsprogramms auch schwerere Krankheitsbilder eingeschlossen werden.

Partnerschaften, regulatorische und kommerzielle Aktivitäten

Entwicklungs- und Vermarktungsk Kooperationen mit Partnern mit lokalem Know-how oder einem spezifischen therapeutischen Fokus in Bezug auf Remimazolam stellen eine effektive Möglichkeit dar, die Finanzierung und Weiterentwicklung von Remimazolam und die spätere Vermarktung in internationalen Märkten, in denen keine eigenen aktiven Vertriebs- und Marketingaktivitäten beabsichtigt sind, zu unterstützen. PAION erwartet, dass die bestehenden Lizenznehmer die Entwicklung von Remimazolam auf Grundlage der Daten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm in den USA, Japan und Europa fortsetzen werden. Dadurch kann PAION anschließend mittel- und langfristig zusätzliche Daten und Zahlungen im Rahmen der bestehenden Vereinbarungen

erhalten. Um das Potential von Remimazolam voll auszunutzen, ist es PAIONs erklärtes Ziel, unmittelbar nach einer möglichen Zulassung Remimazolam in ausgewählten europäischen Märkten selbst zu vermarkten. PAION ist gut positioniert, auch weitere Lizenznehmer zu finden. Pharmaunternehmen müssen zunehmend neue Substanzen zu ihrem Produktportfolio hinzufügen, die ihre Wirksamkeit bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung unter Beweis gestellt haben sowie eine ökonomisch attraktive Alternative im globalen von zunehmendem Kostenbewusstsein geprägten Healthcare-Umfeld darstellen.

Remimazolam ist verpartnert in den USA (Cosmo Pharmaceuticals), Japan (Mundipharma), China (Yichang Humanwell), Kanada (Pharmascience), Russland/GUS (R-Pharm), der Türkei und der MENA-Region (TR-Pharm) und Südkorea (Hana Pharm). In allen anderen Märkten außerhalb der EU steht Remimazolam zur Lizenzierung zur Verfügung.

PAIONs **chinesischer** Remimazolam-Lizenznehmer Yichang Humanwell hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der chinesischen Arzneimittelzulassungsbehörde (National Medical Products Administration, NMPA) im November 2018 eingereicht.

PAIONs **japanischer** Remimazolam-Lizenznehmer Mundipharma hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bei der japanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) im Dezember 2018 eingereicht.

Gemeinsam mit Cosmo hat PAION den Marktzulassungsantrag für die Kurzsedierung in den **USA** soweit vorbereitet, dass er bei der FDA wie geplant in Kürze eingereicht werden kann.

PAIONs **russischer** Remimazolam-Lizenznehmer R-Pharm hat im November 2018 den erfolgreichen Abschluss einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben. R-Pharm plant aktuell die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019.

Für **Kanada** geht PAION derzeit davon aus, dass der Remimazolam-Lizenznehmer Pharmascience den US-amerikanischen Marktzulassungsantrag als Basis für die eigene Einreichung eines Marktzulassungsantrags verwenden wird.

PAIONs Remimazolam-Lizenznehmer TR-Pharm (**Türkei, Naher Osten und Nordafrika**) plant die Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Türkei basierend auf dem Dossier für Japan oder die USA.

PAIONs Remimazolam-Lizenznehmer Hana Pharm hat im Oktober 2018 die Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie erfolgreich abgeschlossen. Vor Einreichung des Marktzulassungsantrags muss zunächst der Produktionsprozess für Remimazolam in **Südkorea** etabliert werden. Entsprechend plant Hana Pharm die Einreichung des Zulassungsantrags 2020.

Für **Europa** evaluiert PAION derzeit die Möglichkeit einer Einreichung eines Zulassungsantrags für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA auf Basis des abgeschlossenen US-Entwicklungsprogramms. Im Rahmen eines sog. Pre-Submission-Meetings mit der EMA für Remimazolam im Februar 2019 wurde das klinische US-Phase-III-Entwicklungsprogramm einschließlich wichtiger Sicherheitsdaten und Ergebnissen zur Wirksamkeit in Hinblick auf einen möglichen Zulassungsantrag in der EU mit der EMA erörtert. Auf Basis dieses

Pre-Submission-Meetings geht PAION davon aus, dass das bestehende Datenpaket ausreichend ist, um den Zulassungsantrag für die Kurzsedierung in der EU stellen zu können.

Pre-Submission-Meetings mit der EMA geben Unternehmen die Möglichkeit, der EMA Fragen zum geplanten Zulassungsantrag für ein Medikament zu stellen, nicht jedoch zur Wahrscheinlichkeit der Genehmigung eines Zulassungsantrags. Daher hat die EMA PAION auch keine Rückmeldung dazu gegeben, ob die Ergebnisse der Studien und der Inhalt des geplanten Zulassungsantrags ausreichen werden, um die Marktzulassung von Remimazolam zu erhalten.

Upfront- und Meilensteinzahlungen			
	Bisher erhalten	Noch maximal ausstehend	Lizenzgebühren
Ono (2007) (Kooperation 2015 beendet)	\$ 8 m	Keine	Keine
Yichang Humanwell, China (2012)	€ 3,5 m ⁶	€ 0,5 m	10 % ⁶
Hana Pharm, S. Korea (2013)	€ 1,5 m ⁴	€ 1,5 m	10 %
R-Pharm, GUS (2013)	€ 1 m	€ 3 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
(T)R-Pharm, Türkei (2013)	€ 1 m	€ 3 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
(T)R-Pharm, MENA (2014)	€ 1,5 m	€ 5,5 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
Pharmascience, Kanada (2014)	€ 0,4 m ¹	ca. € 3,6 m	gestaffelter Prozentsatz (ab 15 %)
Cosmo, USA (2016)	€ 20,0 m ²	€ 42,5 m	20–25 % ³
Mundipharma, Japan (2017)	€ 2 m ⁴	€ 24 m	Bis über 20 % ⁵
Gesamt	€ 36,8 m	ca. € 83,6 m	

- 1) Dieser Betrag bezieht sich auf den im Jahr 2014 als Umsatzerlös ausgewiesenen und im Rahmen der im Juli 2014 durchgeführten Privatplatzierung in Höhe von EUR 4 Mio. erhaltenen Aufschlag auf den Aktienkurs.
- 2) Dieser Betrag umfasst EUR 10 Mio. aus der im Juni 2016 durchgeführten Privatplatzierung sowie der im Februar 2017 durchgeführten Bezugsrechtskapitalerhöhung sowie die 2016 erhaltene Upfrontzahlung in Höhe von EUR 10 Mio.
- 3) Lizenzgebühren können unter bestimmten Bedingungen angepasst werden, betragen aber mindestens 15 % des Nettoumsatzes.
- 4) Teilweise nach dem Stichtag erhalten.
- 5) Gestaffelte Umsatzbeteiligung vom unteren zweistelligen Prozentbereich bis über 20 %
- 6) Bei Eintritt bestimmter Marktbedingungen in China ist PAION verpflichtet, Yichang Humanwell 50 % der bereits erhaltenen Meilensteinzahlungen (teilweise gegen Verrechnung mit den Lizenzgebühren) zurückzuzahlen. In diesem Fall würden die Lizenzgebühren darüber hinaus auf 5 % sinken.

Unsere Vision: Specialty-Pharma-Unternehmen mit eigenem Vertrieb in der EU

Um sich im Bereich der Anästhesie zu einem führenden Unternehmen zu entwickeln, ist die Vorwärtsintegration für PAION vor allem in der EU in naher Zukunft unerlässlich. Vorwärtsintegration bedeutet für PAION nicht nur den Aufbau eines eigenen Vertriebs für die zukünftige Vermarktung von Remimazolam in der EU, sondern darüber hinaus auch die Nutzung dieser Strukturen als Plattform für zukünftige Produkte, um ein größtmögliches Synergiepotential entfalten zu können. Durch die Vorwärtsintegration ergibt sich die Chance, Partner zu finden, da es nur relativ wenige Akteure in diesem Bereich gibt. Gleichzeitig wird dadurch die potentielle Abhängigkeit von bestehenden Partnern verringert. Ziel ist es, mittel- bis langfristig deutlich zu wachsen. Bis dahin soll das Produktportfolio im Anästhesiebereich um innovative Medikamente erweitert werden.

3. Vermögens-, Finanz- und Ertragslage

a. Ertragslage

	2018 TEUR	2017 TEUR	Ergebnis- veränderung TEUR
Umsatzerlöse	2.766	5.811	-3.045
Bruttoergebnis vom Umsatz	2.766	5.811	-3.045
Forschung und Entwicklung	-12.167	-17.853	5.686
Allgemeine Verwaltung und Vertrieb	-3.408	-3.828	420
Sonstige Erträge (Aufwendungen)	354	-2	356
Betriebsaufwand	-15.221	-21.683	6.462
Betriebsergebnis	-12.455	-15.872	3.417
Finanzergebnis	6	20	-14
Steuern vom Einkommen und vom Ertrag	2.510	3.759	-1.249
Jahresergebnis	-9.939	-12.093	2.154

Die im Berichtsjahr erfassten **Umsatzerlöse** in Höhe von TEUR 2.766 resultieren in Höhe von TEUR 1.963 aus der Remimazolam-Lizenzvereinbarung mit Mundipharma, davon TEUR 1.000 aus der Einreichung des Marktzulassungsantrags in Japan und weitere TEUR 963 aus der Realisierung des verbliebenen Teils der im Januar 2018 erhaltenen Upfrontzahlung von TEUR 1.000. Darüber hinaus entfallen TEUR 500 auf die Remimazolam-Lizenzvereinbarung mit Hana Pharm, die aus der Einreichung des Marktzulassungsantrags in Japan resultieren, sowie weitere TEUR 250 auf den Remimazolam-Lizenzvertrag mit Yichang Humanwell, die aus der Einreichung des Marktzulassungsantrags in China resultieren. Die Umsatzerlöse im Vorjahr entfielen vornehmlich auf die Remimazolam-Lizenzvereinbarung für die USA mit Cosmo.

Die **Aufwendungen für Forschung und Entwicklung** beliefen sich auf TEUR 12.167 und betreffen überwiegend Aufwendungen für die im Juli 2018 gestartete EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie, die Validierung der Produktion im Marktmaßstab sowie Arbeiten an

den Zulassungsvorbereitungen für Remimazolam. Der Rückgang um TEUR 5.686 gegenüber dem Vorjahr resultiert vornehmlich aus niedrigeren Kosten für Phase-III- und insbesondere Phase-I-Studien, die im Vorjahr vor allem im Rahmen des US-Entwicklungsprogramms in wesentlichem Umfang angefallen sind.

Die **Aufwendungen für allgemeine Verwaltung und Vertrieb** beliefen sich zusammen auf TEUR 3.408 und haben sich um TEUR 420 gegenüber dem Vorjahr verringert. Dabei gingen die Verwaltungsaufwendungen um TEUR 39 auf TEUR 3.040 und die Vertriebsaufwendungen um TEUR 381 auf TEUR 368 zurück. Der Rückgang der Vertriebsaufwendungen resultiert vornehmlich aus niedrigeren Aufwendungen für Marktforschungsaktivitäten im Berichtsjahr.

Die **sonstigen Erträge (Aufwendungen)** resultieren vornehmlich aus Weiterbelastungen an Lizenznehmer.

Die **Steuern vom Einkommen und vom Ertrag** des Geschäftsjahres betreffen die steuerliche Förderung durch Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten durch die britischen Finanzbehörden. Die Veränderung gegenüber dem Vorjahr resultiert vornehmlich aus dem Rückgang der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung in der Berichtsperiode.

PAION schließt das Geschäftsjahr 2018 mit einem **Jahresfehlbetrag** von TEUR 9.939 nach einem Jahresfehlbetrag in Höhe von TEUR 12.093 im Vorjahr ab.

b. Vermögenlage

	31.12.2018 TEUR	31.12.2017 TEUR	Veränderung TEUR
Langfristige Vermögenswerte	2.286	2.528	-242
Kurzfristige Vermögenswerte	22.037	29.357	-7.320
Aktiva	24.323	31.885	-7.562
Eigenkapital	20.822	25.229	-4.407
Kurzfristiges Fremdkapital	3.501	6.656	-3.155
Passiva	24.323	31.885	-7.562

Die **langfristigen Vermögenswerte** beinhalten im Wesentlichen den Bilanzwert für das Entwicklungsprojekt Remimazolam (TEUR 2.159; 31. Dezember 2017: TEUR 2.353), der sich aus dem um planmäßige Abschreibungen verringerten Wert aus der Kaufpreisallokation im Rahmen der CeNeS-Übernahme in 2008 ergibt.

Die **kurzfristigen Vermögenswerte** verringerten sich im Vergleich zum 31. Dezember 2017 um TEUR 7.320 auf TEUR 22.037 und setzen sich zum 31. Dezember 2018 aus dem Finanzmittelbestand, sonstigen Vermögenswerten und Rechnungsabgrenzungsposten sowie Forderungen

aus Lieferungen und Leistungen zusammen. Der Finanzmittelbestand ist im Berichtsjahr von TEUR 24.839 zum 31. Dezember 2017 um TEUR 7.612 auf TEUR 17.227 zum 31. Dezember 2018 zurückgegangen. Die sonstigen Vermögenswerte und Rechnungsabgrenzungsposten verringerten sich von TEUR 4.481 zum 31. Dezember 2017 um TEUR 1.170 auf TEUR 3.311 zum 31. Dezember 2018. Der Rückgang resultiert vornehmlich aus dem gegenüber dem 31. Dezember 2017 um TEUR 1.268 niedrigeren Steuererstattungsanspruch gegen die britischen Finanzbehörden aus der steuerlichen Förderung von Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen, der sich zum 31. Dezember 2018 auf TEUR 2.481 beläuft. Die Forderungen aus Lieferungen und Leistungen belaufen sich zum 31. Dezember 2018 auf TEUR 1.500, haben sich im Vergleich zum 31. Dezember 2017 um TEUR 1.463 erhöht und resultieren aus Meilensteinzahlungen der beiden Lizenznehmer Mundipharma und Hana Pharm für die Einreichung des Remimazolam-Zulassungsdossiers in Japan, die nach dem Stichtag eingegangen sind.

Der Rückgang des **Eigenkapitals** um TEUR 4.407 im Vergleich zum 31. Dezember 2017 resultiert im Wesentlichen aus dem Jahresfehlbetrag und der im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung. Die Eigenkapitalquote beträgt zum 31. Dezember 2018 85,6 % (31. Dezember 2017: 79,1 %).

Der Rückgang des **kurzfristigen Fremdkapitals** um TEUR 3.155 auf TEUR 3.501 ist hauptsächlich auf die im Vergleich zum 31. Dezember 2017 um TEUR 3.703 niedrigeren Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen zurückzuführen, die sich zum 31. Dezember 2018 auf TEUR 2.218 belaufen und durch den Abschluss bestimmter Entwicklungsaktivitäten planmäßig zurückgegangen sind.

c. Finanzlage

Der **Finanzmittelbestand** hat sich im Vergleich zum 31. Dezember 2017 um TEUR 7.612 auf TEUR 17.227 verringert. Die Veränderung des Finanzmittelbestands resultiert aus den folgenden Bereichen:

	2018 TEUR	2017 TEUR	Veränderung TEUR
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	-12.813	-17.720	4.907
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-13	-25	12
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	5.214	12.494	-7.280
Veränderungen aus Wechselkursänderungen	0	-21	21
Veränderung des Finanzmittelbestands	-7.612	-5.272	-2.340

Der **Cashflow aus der laufenden Geschäftstätigkeit** resultiert im Wesentlichen aus dem Jahresfehlbetrag in Höhe von TEUR 9.939, Veränderungen des Working Capitals, insbesondere dem Rückgang der Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen um TEUR 3.703, und

der im September 2018 erhaltenen Steuerzahlung der britischen Finanzbehörden in Höhe von TEUR 3.729, korrigiert um den aktuellen Steuererstattungsanspruch gegen die britischen Finanzbehörden, der noch nicht zahlungswirksam geworden ist (TEUR 2.481).

Der **Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit** resultiert aus dem Bruttomittelzufluss der im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts (TEUR 5.200), den im Zusammenhang mit dieser Kapitalerhöhung angefallenen Kapitalbeschaffungskosten (TEUR 160) sowie aus der Ausübung von Aktienoptionen (TEUR 174). Im Vorjahr resultierte der Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit vornehmlich aus den Nettomittelzuflüssen einer im Februar 2017 durchgeführten Bezugsrechtskapitalerhöhung sowie einer im Juli 2017 durchgeführten Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts.

d. Gesamtaussage

Der Jahresfehlbetrag von EUR 9,9 Mio. liegt unter dem im Vorjahr für das Geschäftsjahr 2018 prognostizierten Bereich von ca. EUR 12,5 Mio. bis ca. EUR 15 Mio. Dies ist insbesondere auf niedrigere als im Vorjahr für 2018 prognostizierte Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen zurückzuführen.

Die realisierten Umsatzerlöse liegen mit EUR 2,8 Mio. leicht unter der im Vorjahr für 2018 abgegebenen Prognose von ca. EUR 3 Mio., da Meilensteine teilweise früher und teils später als im Rahmen der Planung erwartet erreicht wurden.

Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen liegen mit EUR 3,4 Mio. leicht unter der für 2018 abgegebenen Prognose von ca. EUR 3,5 Mio. bis ca. EUR 4 Mio.

Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen liegen mit EUR 12,2 Mio. unter dem im Vorjahr für das Berichtsjahr prognostizierten Bereich von ca. EUR 15 Mio. bis ca. EUR 17 Mio., da Teile der Kostenblöcke erst im Jahr 2019 anfallen werden.

Der Steuerertrag liegt aufgrund der niedrigeren Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen mit EUR 2,5 Mio. ebenfalls unter der für 2018 im Vorjahr abgegebenen Prognose von ca. EUR 3 Mio.

Insgesamt hat sich die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage im Berichtsjahr vornehmlich aufgrund des niedrigeren Jahresfehlbetrags besser als erwartet entwickelt.

Da Remimazolam noch nicht vermarktet wird und somit noch keine nachhaltigen Umsatzerlöse erzielt werden, schreibt PAION weiterhin Verluste.

Mitarbeiter

PAION beschäftigte im Geschäftsjahr 2018 durchschnittlich 39 Mitarbeiter (Vorjahr: 33 Mitarbeiter). Von den 39 Mitarbeitern waren 30 Mitarbeiter in der Entwicklung und neun Mitarbeiter im Bereich Verwaltung und Vertrieb tätig. Sieben Mitarbeiter entfallen im Jahresdurchschnitt auf die PAION UK-Gruppe. Zum 31. Dezember 2018 belief sich die Anzahl der Mitarbeiter auf 40 (31. Dezember 2017: 34).

Vergütungsbericht

I. Vorstand

Die Vergütung der Vorstandsmitglieder setzt sich aus einer festen Jahresvergütung, einem variablen Bonus, langfristig erfolgsorientierten Vergütungskomponenten in Form von Aktienoptionen sowie aus Nebenleistungen in Form von Dienstwagenvergütung und Beiträgen für Versicherungen und Altersvorsorgeaufwendungen zusammen. Sämtliche bisher ausgegebenen Aktienoptionen haben eine Laufzeit von zehn Jahren. Der variable Bonus richtet sich nach der Erreichung von langfristigen und nachhaltigen finanziellen und strategischen Unternehmenszielen, die vom Aufsichtsrat zu Beginn eines jeden Geschäftsjahres festgelegt werden. Der Grad der Erreichung der Ziele und die damit verbundene Höhe der variablen Vergütung werden durch den Aufsichtsrat beurteilt und festgestellt. Die Bonusvereinbarungen sehen keinen Mindestbetrag und eine betragsmäßige Begrenzung vor und kommen in Abhängigkeit der individuellen Zielerreichung zur Auszahlung. Darüber hinaus kann der Aufsichtsrat in Ausnahmefällen einzelnen Vorstandsmitgliedern Sondervergütungen nach pflichtgemäßem Ermessen gewähren.

Mit der Vergütung der Vorstände sind auch die Geschäftsführertätigkeiten bei den Tochterunternehmen abgegolten.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 5. Mai 2008 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2008 wurden insgesamt 391.650 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände gewährt. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die zwei- bis vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt EUR 1,84 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt EUR 2,66.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 19. Mai 2010 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2010 wurden insgesamt 324.000 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände ausgegeben. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen

wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt EUR 2,01 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt EUR 2,50.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 21. Mai 2014 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2014 wurden insgesamt 333.000 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände ausgegeben. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt je nach Zeitpunkt der Ausgabe der Aktienoptionen EUR 1,99, EUR 2,30 oder EUR 2,60 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt je nach Zeitpunkt der Zuteilung EUR 2,24, EUR 2,75 oder EUR 2,72.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 25. Mai 2016 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2016 wurden insgesamt 244.500 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände ausgegeben. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt je nach Zeitpunkt der Ausgabe der Aktienoptionen EUR 2,25 oder EUR 2,60 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt je nach Zeitpunkt der Zuteilung EUR 2,31 oder EUR 2,72.

Die mit den einzelnen Vorstandsmitgliedern getroffenen Aktienoptionsvereinbarungen sehen eine mengenmäßige Begrenzung vor. Hinsichtlich der Wertentwicklung der gewährten Aktienoptionen, die unmittelbar mit der Entwicklung der PAION-Aktie zusammenhängt, sind außer Mindestwertsteigerungen keine Begrenzungen vereinbart worden.

Die Vergütung der einzelnen Vorstandsmitglieder im Geschäftsjahr 2018 ist den nachfolgenden Tabellen (nach Deutschem Corporate Governance Kodex) zu entnehmen:

	Dr. Wolfgang Söhngen Vorstandsvorsitzender			
Gewährte Zuwendungen in EUR				
	2017	2018	2018 (Min)	2018 (Max)
Festvergütung	275.000	275.000	275.000	275.000
Nebenleistungen	45.592	45.301	45.301	45.301
Summe	320.592	320.301	320.301	320.301
Einjährige variable Vergütung	175.000	175.000	0	175.000
Mehrjährige variable Vergütung				
Aktienoptionen 2014 - Ausgabe 2018 (Wartefrist 2018 bis 2022) *	0	0	-	-
Aktienoptionen 2016 - Ausgabe 2018 (Wartefrist 2018 bis 2022) *	0	102.000	-	-
Summe	495.592	597.301	320.301	495.301
Versorgungsaufwand	0	0	0	0
Gesamtvergütung	495.592	597.301	320.301	495.301

*) beizulegender Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung ermittelt anhand des Optionspreismodells Black/Scholes

	Dr. Wolfgang Söhngen Vorstandsvorsitzender	
Zufluss in EUR		
	2017	2018
Festvergütung	275.000	275.000
Nebenleistungen	45.592	45.301
Summe	320.592	320.301
Einjährige variable Vergütung	132.405	114.100
Mehrjährige variable Vergütung		
Aktienoptionen 2008 - Ausgabe 2008 (Wartefrist 2008 bis 2010)	0	50.028 *
Summe	452.997	484.429
Versorgungsaufwand	0	0
Gesamtvergütung	452.997	484.429

*) Herr Dr. Söhngen hat im Berichtsjahr 41.517 Aktienoptionen ausgeübt

Abdelghani Omari Finanzvorstand				Dr. Jürgen Beck Chief Development Officer seit 01. Januar 2018			
2017	2018	2018 (Min)	2018 (Max)	2017	2018	2018 (Min)	2018 (Max)
175.833	180.000	180.000	180.000	0	200.000	200.000	200.000
15.127	15.127	15.127	15.127	0	15.127	15.127	15.127
190.961	195.127	195.127	195.127	0	215.127	215.127	215.127
90.000	90.000	0	90.000	0	70.000	0	70.000
0	0	-	-	0	76.035	-	-
0	102.000	-	-	0	60.965	-	-
280.961	387.127	195.127	285.127	0	422.127	215.127	285.127
0	0	0	0	0	0	0	0
280.961	387.127	195.127	285.127	0	422.127	215.127	285.127

Abdelghani Omari Finanzvorstand		Dr. Jürgen Beck Chief Development Officer seit 01. Januar 2018	
2017	2018	2017	2018
175.833	180.000	0	200.000
15.127	15.127	0	15.127
190.961	195.127	0	215.127
68.094	58.680	0	45.640
0	0	0	0
259.055	253.807	0	260.767
0	0	0	0
259.055	253.807	0	260.767

Die Position „Nebenleistungen“ enthält Vergütung für Dienstwagen und von PAION übernommene Versicherungsbeiträge und Altersvorsorgeaufwendungen.

Die Gesamtvergütung des Vorstands belief sich im Geschäftsjahr 2018 auf TEUR 1.290 (Vorjahr: TEUR 928) und stellt sich wie folgt dar:

in EUR	2018	2017
Festvergütung	655.000	666.483
Nebenleistungen	75.556	60.741
Summe der erfolgsunabhängigen Vergütung	730.555	727.224
Kurzfristige variable Vergütung	218.420	200.499
Summe der kurzfristigen Vergütung	948.975	927.723
Mehrjährige variable Vergütung	341.000	0
Summe der langfristigen Vergütung	341.000	0
Gesamtvergütung	1.289.975	927.723

Der Anstieg der Gesamtvergütung gegenüber dem Vorjahr resultiert im Wesentlichen aus der Gewährung von Aktienoptionen im Berichtsjahr, während im Vorjahr keine Aktienoptionen gewährt wurden.

Die Vorstände hielten zum 31. Dezember 2018 folgende Aktienoptionen:

Stand der noch ausstehenden Aktienoptionen zum 31. Dezember 2018:		Dr. Wolfgang Söhngen	Abdelghani Omari	Dr. Jürgen Beck
Aktienoptionen 2008	STÜCK	56.550	0	0
Aktienoptionen 2008 – Zeitwert *	EUR	140.244	-	-
Aktienoptionen 2010	STÜCK	162.000	80.000	0
Aktienoptionen 2010 – Zeitwert *	EUR	270.540	133.600	-
Aktienoptionen 2014	STÜCK	111.000	111.000	55.500
Aktienoptionen 2014 – Zeitwert *	EUR	119.325	119.325	76.035
Aktienoptionen 2016	STÜCK	100.000	100.000	44.500
Aktienoptionen 2016 – Zeitwert *	EUR	102.000	102.000	60.965

*) beizulegender Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung ermittelt anhand des Optionspreismodells Black/Scholes

Für den Fall eines Kontrollwechsels und der Beendigung des Dienstverhältnisses innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach dem Kontrollwechsel stehen Herrn Omari und Herrn Dr. Beck jeweils vertragliche Abfindungen zu. Die Abfindungen entsprechen jeweils dem Wert von zwei

Jahresfestvergütungen. Ein Abfindungsanspruch im Zusammenhang mit einem Kontrollwechsel besteht für Herrn Dr. Beck nur dann, wenn sich zusätzlich zum Kontrollwechsel wesentliche Veränderungen in der Unternehmensstrategie, im Verantwortungsbereich oder hinsichtlich des Unternehmenssitzes ergeben.

Alle Vorstandsverträge sehen vor, dass in anderen Fällen als einem Kontrollwechsel etwaige Abfindungen bei vorzeitiger Beendigung der Vorstandstätigkeit den Wert von zwei Jahresfestvergütungen nicht überschreiten und nicht mehr als die Restlaufzeit des Vorstandsanstellungsvertrags vergüten dürfen. Die Vorstandsverträge sehen keine Übergangsgelder nach Ablauf der Vorstandsverträge vor.

Der Aufsichtsrat ist im Falle einer wesentlichen Verschlechterung der Lage der Gesellschaft berechtigt, die Gesamtbezüge der Vorstandsmitglieder entsprechend der aktienrechtlichen Regelungen auf die angemessene Höhe herabzusetzen, wenn die Weitergewährung der Bezüge unbillig für die Gesellschaft wäre.

Die Programmbedingungen der Aktienoptionsprogramme 2008, 2010, 2014 und 2016 sehen im Falle eines Kontrollerwerbs vor, dass sich für alle an die Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen, für die die Wartezeit noch nicht abgelaufen ist, der Anspruch auf den Bezug von Aktien aus den ausgegebenen Aktienoptionen in einen Anspruch auf Barausgleich auf Basis des Aktienkurses am Tag des Wirksamwerdens des Kontrollerwerbs wandelt. Die entsprechenden Aktienoptionen verfallen. Anstelle des Barausgleichs können nach Wahl der Gesellschaft auch börsennotierte Anteile an dem übernehmenden Unternehmen gewährt werden.

2. Aufsichtsrat

Die Bezüge der Mitglieder des Aufsichtsrats setzen sich aus einer Grundvergütung und Sitzungsgeldern zusammen. Eine erfolgsorientierte Vergütung für die Mitglieder des Aufsichtsrats ist nicht vorgesehen. Der Vorsitzende des Aufsichtsrats erhält das Zweifache, sein Stellvertreter das Eineinhalbfache der Grundvergütung bzw. des Sitzungsgeldes. Das Sitzungsgeld wird für maximal fünf Sitzungen pro Jahr gezahlt. Die Vergütung des Aufsichtsrats für das Geschäftsjahr 2018 ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Grundvergütung EUR	Sitzungsgeld EUR	Gesamt EUR
Dr. Jörg Spiekerkötter	40.000	10.000	50.000
Dr. Karin Dorrepaal	30.000	7.500	37.500
John Dawson	20.000	4.000	24.000
Dr. Dr. Irina Antonijevic	20.000	5.000	25.000
Dr. Hans Christoph Tanner	20.000	5.000	25.000

Die Gesamtvergütung des Aufsichtsrats belief sich im Geschäftsjahr 2018 auf TEUR 162. Im Vorjahr lag die Vergütung bei TEUR 141. Der Anstieg resultiert aus der unterjährigen Erweiterung des Aufsichtsrats um zwei Mitglieder im Vorjahr.

Angaben nach § 315a Abs. 1 HGB und erläuternder Bericht

Zusammensetzung des gezeichneten Kapitals

Das gezeichnete Kapital der PAION AG beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 63.858.143,00 und ist eingeteilt in 63.858.143 Aktien ohne Nennbetrag (Stückaktien), jeweils mit einem anteiligen rechnerischen Betrag am Grundkapital von EUR 1,00. Die Stückaktien lauten auf den Inhaber und sind voll eingezahlt. Ein Anspruch der Aktionäre auf Verbriefung ihrer Anteile ist nach § 6 Abs. 2 der Satzung ausgeschlossen. Mit allen Aktien sind die gleichen Rechte und Pflichten verbunden. Jede Aktie gewährt in der Hauptversammlung eine Stimme und ist maßgebend für den Anteil der Aktionäre am Gewinn. Die Rechte und Pflichten der Aktionäre ergeben sich im Einzelnen aus den Regelungen des Aktiengesetzes, insbesondere aus den §§ 12, 53a ff., 118 ff. und 186 AktG.

Beschränkungen, die Stimmrechte oder die Übertragung von Aktien betreffen

Nach deutschem Recht und der Satzung der PAION AG bestehen keine Beschränkungen hinsichtlich der Stimmberechtigung oder Übertragbarkeit der Aktien. Dem Vorstand der PAION AG sind auch keine einschränkende Vereinbarungen auf der Ebene der Aktionäre hinsichtlich der Stimmrechte oder der Übertragung der Aktien bekannt.

Beteiligungen am Kapital, die 10 % der Stimmrechte überschreiten

Nach dem Wertpapierhandelsgesetz hat jeder Anleger, der durch Erwerb, Veräußerung oder auf sonstige Weise bestimmte Anteile an Stimmrechten der Gesellschaft erreicht, überschreitet oder unterschreitet, dies der Gesellschaft und der Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht mitzuteilen. Der niedrigste Schwellenwert für diese Mitteilungspflicht ist 3 %. Direkte oder indirekte Beteiligungen am Kapital der Gesellschaft, die am 31. Dezember 2018 10 % der Stimmrechte erreichten oder überschritten, sind der Gesellschaft nicht gemeldet worden.

Aktien mit Sonderrechten, die Kontrollbefugnisse verleihen

Den Inhabern von Aktien der PAION AG sind vonseiten der Gesellschaft keine Sonderrechte, insbesondere in Bezug auf Kontrollbefugnisse, verliehen worden.

Art der Stimmrechtskontrolle, wenn Mitarbeiter am Kapital beteiligt sind und ihre Kontrollrechte nicht unmittelbar ausüben

Die den Mitarbeitern und Vorständen gewährten Aktienoptionen können nach Ablauf der festgelegten Wartezeit und der Erfüllung der übrigen Bedingungen durch die Begünstigten ausgeübt werden. Die in diesem Zuge erworbenen Aktien gewähren den Begünstigten dieselben Rechte wie anderen Aktionären und unterliegen keiner Stimmrechtskontrolle.

Gesetzliche Vorschriften und Bestimmungen der Satzung über die Ernennung und Abberufung von Vorstandsmitgliedern und die Änderung der Satzung

Die Bestellung und Abberufung von Mitgliedern des Vorstands richten sich nach den §§ 84 und 85 AktG sowie den ergänzenden Bestimmungen der Geschäftsordnung des Aufsichtsrats, die eine Altersbeschränkung für die Vorstände von 65 Jahren vorsehen. Gemäß § 84 AktG können Vorstandsmitglieder vom Aufsichtsrat auf höchstens fünf Jahre bestellt werden. Eine wiederholte Bestellung oder Verlängerung der Amtszeit, jeweils für höchstens fünf Jahre, ist zulässig. Gemäß § 8 Abs. 1 der Satzung besteht der Vorstand mindestens aus einer Person. Der Aufsichtsrat bestimmt die Zahl der Mitglieder des Vorstands. Ferner kann der Aufsichtsrat nach § 84 Abs. 2 AktG bzw. § 8 Abs. 2 der Satzung ein Mitglied des Vorstands zum Vorsitzenden ernennen.

Eine Änderung der Satzung richtet sich nach den §§ 179 und 133 AktG in Verbindung mit § 27 der Satzung der PAION AG. Der zur Satzungsänderung erforderliche Hauptversammlungsbeschluss kann nach der Satzung der PAION AG mit einfacher Mehrheit des bei der Beschlussfassung vertretenen Grundkapitals gefasst werden, soweit dies gesetzlich zulässig ist.

Befugnisse des Vorstands, Aktien auszugeben oder zurückzukaufen

Der Vorstand ist ermächtigt, in der Zeit bis zum 22. Mai 2023 das Grundkapital mit Zustimmung des Aufsichtsrats einmalig oder mehrfach um bis zu insgesamt EUR 30.560.023,00 durch Ausgabe von bis zu 30.560.023 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien gegen Bar- oder Sacheinlagen zu erhöhen (Genehmigtes Kapital 2018). Bei Kapitalerhöhungen gegen Sacheinlagen ist der Vorstand ferner ermächtigt, das Bezugsrecht mit Zustimmung des Aufsichtsrats auszuschließen. Bei Barkapitalerhöhungen ist den Aktionären ein Bezugsrecht einzuräumen. Die neuen Aktien können auch von einem oder mehreren Kreditinstituten mit der Verpflichtung übernommen werden, sie den Aktionären zum Bezug anzubieten. Der Vorstand ist hierbei ermächtigt, mit Zustimmung des Aufsichtsrats Spitzenbeträge vom Bezugsrecht der Aktionäre auszunehmen. Der Vorstand ist ferner ermächtigt, mit Zustimmung des Aufsichtsrats das Bezugsrecht der Aktionäre auszuschließen, wenn der Ausgabebetrag der neuen Aktien den Börsenpreis nicht wesentlich unterschreitet und die gemäß § 186 Absatz 3 Satz 4 AktG gegen Bareinlage unter Ausschluss des Bezugsrechts ausgegebenen Aktien insgesamt 10 % des Grundkapitals zum 23. Mai 2018 sowie zum Zeitpunkt der Ausübung der Ermächtigung nicht überschreiten. Der Vorstand ist außerdem ermächtigt, mit Zustimmung des Aufsichtsrats das Bezugsrecht der Aktionäre auszuschließen, soweit es erforderlich ist, um den Inhabern von Wandelschuldverschreibungen, Genussrechten oder Optionsrechten im Sinne des § 221 AktG ein Bezugsrecht gewähren zu können. Das Genehmigte Kapital 2018 wurde durch Beschluss vom 21. Juni 2018 in Höhe von EUR 2.600.000,00 in Anspruch genommen und beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 27.960.023,00.

Ferner hat der Vorstand die Möglichkeit, bis zum 22. Mai 2023 einmalig oder mehrmals auf den Inhaber und/oder auf den Namen lautende Wandel-, Optionsschuldverschreibungen Genussrechte und/oder Gewinnschuldverschreibungen im Gesamtbetrag von bis zu EUR 125.000.000,00 mit oder ohne Laufzeitbegrenzung mit Zustimmung des Aufsichtsrats zu begeben und den Inhabern bzw. Gläubigern von Schuldverschreibungen Wandlungs- bzw.

Optionsrechte auf neue Aktien der PAION AG mit einem anteiligen Betrag des Grundkapitals von bis zu insgesamt EUR 26.200.000,00 zu gewähren (Bedingtes Kapital 2018 I). Das Bedingte Kapital 2018 I wurde bisher nicht in Anspruch genommen. Ferner ist die Gesellschaft ermächtigt, 281.093 Aktien (Bedingtes Kapital 2008 I), 720.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2010 I), 740.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2014), 840.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2016) sowie 900.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2018 II) zur Bedienung der Aktienoptionsprogramme 2008, 2010, 2014, 2016 und 2018 auszugeben.

Wesentliche Vereinbarungen der Gesellschaft, die unter der Bedingung eines Kontrollwechsels infolge eines Übernahmeangebots stehen

Die Gesellschaft hat derzeit keine wesentlichen Vereinbarungen abgeschlossen, die unter der Bedingung eines Kontrollwechsels infolge eines Übernahmeangebots stehen.

Entschädigungsvereinbarungen der Gesellschaft, die für den Fall eines Übernahmeangebots mit Vorstandsmitgliedern oder Arbeitnehmern getroffen sind

Die Bedingungen der Aktienoptionsprogramme 2008, 2010, 2014, 2016 und 2018 sehen für Vorstandsmitglieder und Arbeitnehmer gleichermaßen vor, dass sich im Falle eines Kontrollwechsels für alle Optionen, bei denen die Wartezeit zum Zeitpunkt des Kontrollwechsels noch nicht abgelaufen ist, der Anspruch auf den Bezug von Aktien in einen Anspruch auf Barausgleich auf Basis des Aktienkurses am Tag des Wirksamwerdens des Kontrollwechsels wandelt; die entsprechenden Aktienoptionen verfallen. Anstelle des Barausgleichs können nach Wahl der Gesellschaft auch börsennotierte Anteile an dem übernehmenden Unternehmen gewährt werden.

Hinsichtlich weiterer bestehender Entschädigungsvereinbarungen mit Vorstandsmitgliedern verweisen wir auf die vorstehenden Ausführungen im Vergütungsbericht.

Erklärung zur Unternehmensführung nach § 289 f HGB

Die Erklärung zur Unternehmensführung nach § 289 f HGB ist auf der Internetseite der PAION AG (<http://www.paion.com/de/medien-und-investoren/corporate-governance/erklaerung-zur-unternehmensfuehrung/>) veröffentlicht.

Risiko- und Chancenbericht

I. Risikomanagement

Als Specialty-Pharma-Unternehmen unterliegt PAION den typischen Branchen- und Marktrisiken, die mit der Entwicklung von pharmazeutischen Produkten einhergehen. In Übereinstimmung mit dem Gesetz zur Kontrolle und Transparenz im Unternehmensbereich (KonTraG) hat PAION ein

konzernweites, umfassendes und wirksames Risikomanagementsystem implementiert, das in die betrieblichen Geschäftsprozesse eingebunden ist und flexibel an die Dynamik der Umfeldbedingungen angepasst wird. Aufgabe des Risikomanagementsystems ist es, den bewussten und verantwortungsvollen Umgang mit Risiken zu fördern sowie risikobehaftete Entwicklungen frühzeitig zu identifizieren, zu überwachen, zu analysieren, zu bewerten und zu steuern. Durch die Einbindung der gesamten Führungsebene und des Projektmanagements in den Prozess der Strategie- und Unternehmensentwicklung wird ein gemeinsames Bewusstsein für die kritischen Erfolgsfaktoren und die damit verbundenen Risiken geschaffen.

PAIONs Risikomanagementsystem setzt sich aus dem internen Kontrollsystem, dem Risikofrüherkennungssystem sowie dem Controllingssystem zusammen. Diese drei Subsysteme greifen unmittelbar ineinander und übernehmen dabei auch Aufgaben aus den jeweils anderen Subsystemen.

Die eingeführte Finanzbuchhaltungs- und Kostenrechnungssoftware „Microsoft Dynamics NAV“ sowie ein auf PAION abgestimmtes Unternehmensplanungstool auf Excel-Basis bilden die Grundlage für das Controlling. Auf monatlicher Basis erfolgt eine interne Berichterstattung auf Kostenstellen- und Kostenträgerbasis, die eine frühzeitige Identifizierung von Budgetabweichungen sicherstellt. Grundlage für die kurz-, mittel- und langfristige Unternehmensplanung (Kostenstellenplanung, Kostenträger- bzw. Projektplanung, Plan-GuV, Plan-Bilanz und Plan-Cashflow-Rechnung) bildet das auf Excel basierende Planungstool. Mithilfe dieses Planungstools sind die Unternehmensleitung und das Controlling in der Lage, durch die Simulation verschiedener Szenarien Chancen und Risiken frühzeitig zu identifizieren, zu bewerten und ihren Einfluss auf die künftige Unternehmensentwicklung, insbesondere auf die maßgebende finanzielle Steuerungsgröße Liquidität, zu bestimmen.

Das implementierte interne Kontrollsystem umfasst sowohl Regelungen zur Steuerung der Unternehmensaktivitäten als auch Regelungen zur Überwachung der Einhaltung dieser Regelungen. Wesentliche Maßnahmen des internen Kontrollsystems sind die Anwendung des Vier-Augen-Prinzips, die Festlegung von zustimmungspflichtigen Geschäftsvorfällen, die eingeschränkte Vergabe von Zeichnungs- und Bankvollmachten, die Standardisierung von Arbeitsabläufen durch Arbeitsanweisungen, die Überwachung der Einhaltung von vorgegebenen Prozessschritten anhand von Checklisten sowie die Einrichtung von Maßnahmen zum Schutz von Daten und IT-Systemen. Darüber hinaus hat PAION eine Wirtschaftsprüfungsgesellschaft mit der Wahrnehmung der Aufgaben einer internen Revision beauftragt. Die interne Revision arbeitet nach einem mehrjährigen Prüfungsplan, der auf Basis eines risikoorientierten Prüfungsansatzes und nach Wesentlichkeitsgesichtspunkten gemeinsam von der internen Revision und dem Vorstand entwickelt wurde, und berichtet zeitnah über die durchgeführten Prüfungshandlungen sowie über eventuelle Feststellungen. Im Berichtsjahr erfolgte keine Prüfung durch die interne Revision. Im Weiteren hat PAION einen internen Compliance-Beauftragten benannt. Der Compliance-Beauftragte überwacht die Einhaltung der unternehmensweiten Compliance-Richtlinien und berichtet einmal im Jahr schriftlich über seine Tätigkeit und über eventuelle Feststellungen. Sowohl der Prüfungsplan als auch die Berichte der internen Revision sowie der Bericht des Compliance-Beauftragten werden dem Aufsichtsrat zur Kenntnisnahme weitergeleitet und mit diesem erörtert.

PAION hat eine Matrixorganisation implementiert, die sowohl die Projektorganisation als auch die Abteilungsorganisation zusammenführt. Innerhalb dieser Organisationsstrukturen sind detaillierte Berichts- und Informationsstrukturen eingerichtet, die eine frühzeitige Identifikation und Kommunikation von Risiken gewährleisten. Die einzelnen Projekte werden von Projektteams gesteuert und überwacht. Die Projektteams berichten laufend – auch in schriftlicher Form – über den aktuellen Fortschritt der Projekte sowie über mögliche Risiken an die einzelnen Abteilungsleiter sowie an die Unternehmensleitung.

Das Risikomanagementsystem wird einmal jährlich überprüft und mit dem Aufsichtsrat erörtert. Die Risikoanalyse wird unterjährig aktualisiert und dem Aufsichtsrat präsentiert. Besondere Risiken werden ad hoc mitgeteilt. Eine umfassende Risikoinventur erfolgt jährlich. Das interne Kontrollsystem wird laufend hinsichtlich der Effektivität der Kontrollen überprüft und bei Bedarf angepasst. Das Risikomanagementsystem und das interne Kontrollsystem werden im Rahmen eines mehrjährigen Prüfungsplans von der internen Revision geprüft.

2. Rechnungslegungsbezogenes Risikomanagementsystem und internes Kontrollsystem

Das Risikomanagementsystem und das interne Kontrollsystem umfassen auch die rechnungslegungsbezogenen Prozesse und sind darauf ausgerichtet, die Ordnungsmäßigkeit und Verlässlichkeit des Konzernabschlusses und Konzernlageberichts sowie der veröffentlichten Quartalsmitteilungen und Halbjahresabschlüsse zu gewährleisten.

Das rechnungslegungsbezogene Risikomanagementsystem und das interne Kontrollsystem richten sich auf das Risiko wesentlicher Fehlaussagen in den Jahres- und Zwischenabschlüssen. Wesentliche Maßnahmen und Kontrollen in der Rechnungslegung sind die klare Zuordnung von Verantwortlichkeiten, das Vier-Augen-Prinzip, die Funktionstrennung, der Einsatz eines angemessenen Finanzbuchhaltungssystems und des dazugehörigen Berechtigungskonzepts sowie der Einsatz von Checklisten und internen Arbeitsanweisungen. Zudem werden monatlich für interne Zwecke Einzelabschlüsse und ein Konzernabschluss erstellt. Die Monats-, Zwischen- und Jahresabschlüsse werden mithilfe des konzernweiten Controllings bezüglich Plan-/Ist-Abweichungen sowie Implausibilitäten und Inkonsistenzen in der Rechnungslegung analysiert. Die monatlichen Finanzberichte werden dem Aufsichtsrat zugeleitet. Die Quartalsmitteilungen sowie Halbjahres- und Jahresabschlüsse werden veröffentlicht und vor Veröffentlichung mit dem Prüfungsausschuss des Aufsichtsrats bzw. mit dem Aufsichtsrat erörtert.

Wesentliche Sachverhalte im Rahmen der Abschlusserstellung werden zeitnah mit dem Prüfungsausschuss erörtert. Ferner legt der Prüfungsausschuss zusätzliche Prüfgebiete und Prüfungsschwerpunkte des Abschlussprüfers fest.

Der Abschlussprüfer ist zudem im Rahmen seiner Abschlussprüfung verpflichtet, dem Aufsichtsrat über rechnungslegungsrelevante Risiken oder Kontrollschwächen sowie sonstige im Rahmen seiner Prüfungstätigkeit erkannte wesentliche Schwächen des Risikomanagementsystems und internen Kontrollsystems zu berichten.

3. Wesentliche Risiken

Risiken werden im Rahmen der Risikofrüherkennung zunächst als Brutto Risiken vor Einleitung geeigneter risikoreduzierender Maßnahmen hinsichtlich der potentiellen Schadenshöhe und der Eintrittswahrscheinlichkeit erfasst. Nettorisiken werden unter Einbeziehung eingeleiteter risikomindernder Maßnahmen hinsichtlich Schadenshöhe und Eintrittswahrscheinlichkeit bestimmt und auf Basis des daraus resultierenden Erwartungswerts eingestuft. Bei der Evaluation potentieller Risiken werden sowohl die unternehmensinternen als auch die bekannten relevanten unternehmensexternen Faktoren entsprechend ihrer Relevanz berücksichtigt. Die verwendeten Kategorien für Eintrittswahrscheinlichkeiten und Schadenshöhen sowie die Einstufung der resultierenden Nettorisiken sind der folgenden Darstellung zu entnehmen:

	Schadenshöhe				
	Sehr gering < TEUR 100	Gering TEUR 100 - TEUR 500	Moderat TEUR 500 - EUR 1 Mio.	Hoch EUR 1 Mio. - EUR 5 Mio.	Sehr hoch > EUR 5 Mio.
Höchstwahrscheinlich > 90 %	Sehr geringes Risiko	Moderates Risiko	Erhöhtes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Sehr wahrscheinlich 60 %-90 %	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Wahrscheinlich 30 %-60 %	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Möglich 15 %-30 %	Sehr geringes Risiko	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
Unwahrscheinlich < 15 %	Sehr geringes Risiko	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Moderates Risiko	Erhöhtes Risiko

Im Folgenden werden die identifizierten Risiken zusammen mit den jeweils eingeleiteten risikomindernden Maßnahmen erläutert und gemäß oben stehender Tabelle eingeordnet. Die Einordnung bezieht sich auf die Nettorisiken unter Berücksichtigung der risikoreduzierenden Aktivitäten. Potentiell bestandsgefährdende Risiken sind definiert als Risiken mit einer potentiellen Schadenshöhe von mehr als EUR 5 Mio. im Falle des Eintritts. Potentiell bestandsgefährdende Risiken werden gesondert als solche gekennzeichnet. Auf die Darstellung der Nettorisiken mit den Einstufungen „Sehr geringes Risiko“ und „Geringes Risiko“ wird verzichtet, da diese die Entscheidungen eines verständigen Adressaten nicht wesentlich beeinflussen. Im Zuge der notwendigen Aggregation von Risiken können einzelne der im Folgenden dargestellten Risiken aus einzelnen Teilrisiken bestehen. In diesem Fall bezieht sich die dargestellte Einstufung des Risikos immer auf das höchste der einzelnen Teilrisiken. Auf etwaige Veränderungen der Risikoeinstufung im Vergleich zum Vorjahr wird jeweils hingewiesen. Sofern im Vorjahr erfasste Risiken nicht mehr bestehen oder im Berichtsjahr erstmals Risiken erfasst wurden, wird dies nicht gesondert erläutert.

a. Risiken im Zusammenhang mit der Entwicklung und Vermarktung von Remimazolam

PAION ist durch die vollständige Konzentration aller Ressourcen auf Remimazolam im höchsten Maße von der erfolgreichen Entwicklung und daran anknüpfenden Kommerzialisierung des Wirkstoffs abhängig.

aa) Entwicklungs- und Zulassungsrisiken

Bevor Remimazolam zugelassen und vermarktet werden kann, muss in geeigneten und genau kontrollierten klinischen und nichtklinischen Studien dessen Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen werden. Wie in der Pharmaindustrie weitgehend üblich, sind mit der Durchführung der Studien Auftragsforschungsunternehmen (Clinical Research Organization; CRO) beauftragt. PAION übt die industrieüblichen Überwachungs- und Kontrollfunktionen aus. Es besteht dennoch grundsätzlich das Risiko, dass eine mangelhafte Durchführung der Studien erst bei der Auswertung oder erst nach Einreichung des Marktzulassungsantrags bei Inspektion der Studienzentren durch die jeweilige Zulassungsbehörde augenfällig wird und zu notwendigen Nachbesserungen und Verzögerungen im Zulassungsprozess führt. Um dieses Risiko zu reduzieren, werden CROs auf Basis definierter Prozesse und Kriterien sorgfältig ausgewählt und regelmäßig überprüft. Darüber hinaus werden sowohl die Durchführung der klinischen Studien in den jeweiligen Studienzentren als auch die generierten Studiendaten von unabhängigen Dritten kontrolliert und überwacht. Hierbei handelt es sich um ein industriespezifisch hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Industrieweit führen laut Tufts Center for the Study of Drug Development knapp 40 % aller Phase-III-Projekte nicht unmittelbar zur Zulassung.¹³

Zur Sicherstellung der zeitnahen Einreichung von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam arbeitet PAION mit renommierten regulatorischen Dienstleistern zusammen. PAION evaluiert die erbrachten Leistungen regelmäßig auch unter Berücksichtigung externer Vergleichsdaten, kann aber aufgrund der hochspezialisierten Expertise der Dienstleister die erbrachten Leistungen nicht vollständig in Hinblick auf Adäquanz und Compliance mit regulatorischen Anforderungen bewerten. Trotz der hohen Reputation der beauftragten Dienstleister besteht somit das Risiko, dass regulatorische Anforderungen nicht ausreichend erfüllt werden, sodass eine Marktzulassung erst verspätet möglich ist. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

PAION führt aktuell eine EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie durch. Es besteht das Risiko, dass Patienten nicht ausreichend schnell oder gar nicht rekrutiert werden können. Die resultierende Verzögerung, notwendige Änderung oder Einstellung der Studie würde in der Regel (z. B. bei Initiierung einer neuen Studie) zu höheren Kosten und zu einer verzögerten Zulassung führen. Die im Rahmen der bisher durchgeführten klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse insbesondere hinsichtlich der Rekrutierung bestimmter Patientenpopulationen sind in das Studiendesign eingeflossen, um eine bestmögliche Patientenrekrutierung zu gewährleisten. Im Rahmen der Studienüberwachung analysiert PAION wenn notwendig potentielle Alternativ- und

¹³ Tufts Center for the Study of Drug Development (2014): Briefing – Cost of Developing a New Drug.

Ausweichszenarien, um im Falle des Eintritts zeitnah Gegenmaßnahmen initiieren zu können. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Die Ergebnisse klinischer und nichtklinischer Studien sind nicht voraussagbar. Es besteht immer die Gefahr, dass unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten oder vielversprechende Ergebnisse vorangegangener Studien in den folgenden Studien nicht im gleichen Umfang bestätigt werden und vorher definierte primäre und/oder sekundäre Endpunkte einer Studie nicht erreicht werden können. Ursächlich für letzteres können sowohl die nicht ausreichende Eignung des Wirkstoffkandidaten für die vorgesehene Indikation als auch die jeweiligen Studiendesigns sein. Bei Eintritt dieses Risikos kann es zu deutlichen zeitlichen Verzögerungen der weiteren Entwicklung kommen oder sogar zu einer Einstellung der Entwicklung des betroffenen Wirkstoffs. Es handelt sich um typische Entwicklungsrisiken, deren Eintreten nur in geringem Maße beeinflusst werden kann. Dazu gehören in Bezug auf den Eintritt unerwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen die sorgfältige Dosisfindung vor Beginn der Studie und die engmaschige Überwachung von Sicherheitsaspekten der Studie sowie hinsichtlich der Ergebnisse von Studien und der Erreichung primärer und sekundärer Endpunkte ein im Vorfeld der Studie unter Hinzuziehung externer Experten sorgfältig gewähltes Studiendesign und -protokoll und/oder im Verlauf der Studie potentielle Dosisanpassungen oder geänderte Studienprotokolle, soweit Hinweise auf deren Notwendigkeit bestehen. Beim Eintritt unerwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen handelt es sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Bei unzureichenden Studienergebnissen und der Nichterreichung primärer und sekundärer Endpunkte handelt es sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Die Risikoeinstufung hat sich vor dem Hintergrund der (Relevanz der) aktuell laufenden EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie im Vergleich zum Vorjahr um zwei Kategorien erhöht.

Im Rahmen der Entwicklung von Remimazolam für Erwachsene ist sowohl in den USA als auch in der EU eine anknüpfende Entwicklung für die pädiatrische Anwendung verpflichtend. Sollte es zu Verzögerungen kommen, sodass diese in der EU nicht gemäß des der EMA vorgeschlagenen Zeitplans von PAION gestartet bzw. durchgeführt werden kann, besteht das Risiko, dass die Annahme eines Marktzulassungsantrags in der EU von der EMA bei Einreichung zunächst verwweigert wird. PAION arbeitet aktiv an der Fertigstellung und Umsetzung des pädiatrischen Entwicklungsplans in der EU und steht diesbezüglich in regelmäßigem Kontakt mit der EMA, um dieses Risiko zu minimieren. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Es besteht ferner das Risiko, dass zusätzliche Anforderungen von Behörden gestellt werden, die über die vorab erfolgte Planung hinausgehen. Die Verschärfung von Grenzwerten bei Effizienz- und Sicherheitsevaluationen oder Änderungen bei der Bewertung klinischer Daten durch die Behörden könnten die Durchführung auch laufender Studien teurer machen oder deutlich verzögern oder die Initiierung zusätzlicher Studien erfordern, um einen Marktzulassungsantrag stellen zu können. Hierbei können die Beurteilungen der einzelnen Zulassungsbehörden auch

unterschiedlich ausfallen. Ein in einem Land als ausreichend befundenes Datenpaket kann von einer Zulassungsbehörde eines anderen Landes als nicht ausreichend beurteilt werden. Auch nach bereits erfolgter Einreichung eines Marktzulassungsantrags besteht das Risiko, dass die zuständige Behörde die Annahme eines Zulassungsantrags etwa aus Formgründen ablehnt und Nachbesserungen fordert, externe Expertenkomitees zur Beurteilung einzelner Sachverhalte einsetzt und/oder Zulassungsanträge etwa unter Forderung der Durchführung weiterer Studien zunächst ablehnt. Dies kann zu deutlichen Verzögerungen im Zulassungsprozess, höheren als ursprünglich geplanten Kosten (etwa im Falle der Notwendigkeit der Durchführung zusätzlicher Studien) und im schlimmsten Fall zur Einstellung der weiteren Entwicklung des Produktkandidaten (im betroffenen Markt) führen. Dieses Risiko ist typisch für die Medikamentenentwicklung und nur in geringem Maße von PAION beeinflussbar. Um das Risiko jedoch weitgehend zu reduzieren, konsultieren PAION und seine Lizenznehmer in allen wichtigen Märkten sowohl im Rahmen offizieller Beratungsgespräche, etwa in Form von Pre-NDA-Meetings, als auch informell die jeweiligen Zulassungsbehörden. PAION zieht darüber hinaus regulatorische Experten zu Rate. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Außerdem besteht das Risiko, dass Produktdefekte und Mängel im Herstellungsprozess von Remimazolam oder bestimmte Vorkommnisse bei PAIONs Vertragsherstellern regulatorische Konsequenzen oder unzureichende Liefermengen nach sich ziehen, die zum Aussetzen und/oder der Verzögerung von Studien führen können. PAIONs Qualitätssicherung pflegt eine enge Kooperation mit PAIONs Vertragsherstellern und führt regelmäßig selbst Audits durch, damit eine konstant hohe Qualität der Herstellung sichergestellt werden kann. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Darüber hinaus werden von den Zulassungsbehörden regelmäßig sog. Pre-Approval-Inspektionen bezüglich der Herstellung der Medikamente vor Erteilung der Marktzulassung durchgeführt. Es besteht das Risiko, dass im Rahmen solcher Inspektionen Qualitätsdefizite bei PAION oder PAIONs Vertragsherstellern durch die Behörden identifiziert werden, die zu Verzögerungen der Marktzulassung führen könnten. Um dieses Risiko zu minimieren, pflegt PAION eine enge Kooperation mit seinen Vertragsherstellern und führt regelmäßig selbst Audits durch, damit eine konstant hohe Qualität der Herstellung sichergestellt werden kann. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko.

Neben der Zulassung an sich spielt vor allem der letztlich erteilte Anwendungsrahmen (sog. „Label“) eine wichtige Rolle für die erfolgreiche kommerzielle Verwertbarkeit von Remimazolam. PAION strebt auf Basis der bisher gezeigten Eigenschaften von Remimazolam in den USA eine mit Midazolam vergleichbare Zulassung an, das vorbehaltlich gewisser sicherheitsrelevanter Rahmenbedingungen und bei kontinuierlicher Überwachung relevanter Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter von den die Untersuchung durchführenden Fachärzten und von nicht-ärztlichem Personal appliziert werden darf, wenn diese entsprechend geschult sind. Es besteht das Risiko, dass Remimazolam dieses sog. Label nicht in der gewünschten Form erhält, und somit die kommerzielle Nutzbarkeit in den USA deutlich eingeschränkt oder gänzlich unwirtschaftlich wird. Um dieses Risiko zu reduzieren, hat PAION diesen Aspekt unter Berücksichtigung der seinerzeit vorliegenden Studiendaten bei der FDA thematisiert und die entsprechende Rückmeldung in das Studiendesign

des US-Phase-III-Programms einfließen lassen. PAION hat ein System zur kontinuierlichen Überwachung der in diesem Zusammenhang relevanten Parameter eingerichtet. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Die potentielle Schadenshöhe im Falle des Eintritts könnte bestandsgefährdend sein.

bb) Kommerzialisierungsrisiken

Mit stetig zunehmendem Entwicklungsgrad und ersten Einreichungen von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam rückt auch die potentielle Vermarktung des Wirkstoffs immer näher. Daraus resultieren verschiedene Risiken.

PAION hat umfangreiche Marktforschung als Grundlage für die Einschätzung von Marktpotentialen in unterschiedlichen Märkten durchgeführt. Es besteht jedoch das Risiko, dass die dem Geschäftsplan zugrundeliegenden Preise nicht durchgesetzt oder andere Annahmen wie etwa prognostizierte Marktanteile nicht realisiert werden können und somit nicht das volle Potential von Remimazolam ausgeschöpft werden kann. Dieses Risiko kann nur zu einem geringen Grad beeinflusst werden. Es ist geplant, zusätzliche kleinere Studien durchzuführen, die den Mehrwert von Remimazolam in der jeweiligen Indikation im betroffenen Markt klar herausstellen, um die Vermarktung in den jeweiligen Zielgruppen wie geplant zu ermöglichen. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Es besteht das Risiko, dass es PAION bzw. PAIONs Lizenznehmern nicht in ausreichendem Maße gelingt, den Markt durch Prämarketing- und Market-Access-Aktivitäten, wie etwa die Kommunikation und/oder den Austausch mit der wissenschaftlichen Community, vorzubereiten, und daher die prognostizierten Volumina von Remimazolam nicht am Markt abgesetzt werden können. Um dieses Risiko zu reduzieren, arbeitet PAION weiterhin an der Vorbereitung der relevanten Märkte, unter anderem durch Hinzuziehung externer Experten zur Kommunikation mit der wissenschaftlichen Community sowie durch den Aufbau eines Netzwerks aus Key Opinion Leaders. Es findet außerdem ein regelmäßiger Informationsaustausch mit dem US-amerikanischen Lizenznehmer Cosmo sowie den Lizenznehmern in den anderen Regionen statt. PAION evaluiert darüber hinaus die Möglichkeit, Remimazolam in einzelnen Märkten zunächst in einer anderen als der für das jeweilige Land geplanten Hauptindikation zu vermarkten, um den später folgenden Vertrieb in der Hauptindikation zu unterstützen. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Um Remimazolam nach Erhalt der Marktzulassung auch erfolgreich vertreiben zu können, müssen die Vertriebsstrukturen von PAION (für eine eigene Vermarktung in der EU) bzw. von Lizenznehmern, soweit noch nicht vorhanden, vollständig aufgebaut werden. Es besteht das Risiko, dass dieser Prozess nicht bis zur Marktzulassung abgeschlossen ist. Um das Risiko weitgehend zu minimieren, hat PAION unter Heranziehung externer Experten potentielle Vertriebsstrukturen analysiert und bereitet die Implementierung vor. Darüber hinaus pflegt PAION einen regelmäßigen Informationsaustausch mit dem US-amerikanischen Lizenznehmer Cosmo sowie den Lizenznehmern in den anderen Regionen. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Um Remimazolam zur kommerziellen Verwendung bereitstellen zu können, sind bestimmte behördliche Genehmigungen und Lizenzen notwendig. Es besteht das Risiko, dass die dafür potentiell notwendigen Änderungen von Prozessen oder in der Dokumentation bei PAION nicht ausreichend schnell umgesetzt werden können oder dass vor Erteilung solcher Genehmigungen umfassende Inspektionen der Behörden erfolgen und es dadurch zu Verzögerungen in der Bereitstellung des zu kommerziellen Zwecken nutzbaren Medikaments für die Lizenznehmer als auch für PAION selbst kommt. Um dieses Risiko zu vermeiden, werden die Anforderungen und potentiell notwendigen Änderungen bei PAION frühzeitig analysiert und umgesetzt. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko.

Der Gesundheitssektor ist je nach Region unterschiedlichen Graden staatlicher Regulierung ausgesetzt, die mitunter im Zeitverlauf verändert oder verschärft wird. Es besteht das Risiko, dass die Grundlagen des Zugangs zu bestimmten Märkten, der Vergütung sowie der zugelassenen Werbe- und Vertriebsformen für pharmazeutische Produkte in PAIONs Zielmärkten wesentlich zum Nachteil der pharmazeutischen Industrie verändert werden. Dieses Risiko ist durch PAION nicht beeinflussbar. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

cc) Produktions- und Einkaufsrisiken

Bis dato sind im Rahmen der klinischen Studien und der Vorbereitung der Kommerzialisierung kleine bis mittelgroße Mengen Remimazolam produziert worden. Bis zum Vermarktungsstart muss der sog. Scale-Up-Prozess noch vollständig abgeschlossen werden. Es besteht das Risiko, dass Remimazolam als Ergebnis dieses Prozesses nicht in ausreichender Menge und/oder nicht zu kompetitiven Kosten für den Markt produziert werden kann. Dies ist ein typisches Entwicklungsrisiko, das nur geringfügig beeinflusst werden kann. Jedoch arbeitet PAION zur Reduzierung dieses Risikos mit etablierten Herstellern zusammen und führt vor Vermarktungsbeginn eine Prozessvalidierung durch, um die technische Machbarkeit zu gewährleisten. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Darüber hinaus können (zusätzliche) Anforderungen der Zulassungsbehörden oder Probleme bei der Prozessvalidierung die Produktionsentwicklung und Herstellung von Marktmaterial verzögern und somit zu einem verspäteten Vermarktungsbeginn führen. Auch dieses Risiko ist der Medikamentenentwicklung inhärent und kann kaum beeinflusst werden. Allerdings sind die Vertragshersteller, mit denen PAION zusammenarbeitet, erfahren in der Prozessvalidierung der Herstellung pharmazeutischer Produkte und der Umsetzung zusätzlicher behördlicher Anforderungen. Darüber hinaus hat PAION das Feedback der jeweiligen Behörden aus informellen und formellen Konsultationen entsprechend im Produktionsentwicklungsprogramm für Remimazolam berücksichtigt. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Aufgrund der bis dato noch nicht vollständig verfügbaren Stabilitätsdaten für Remimazolam besteht das Risiko, dass für potentielle neue bzw. weitere Studien zusätzliche Chargen des

Fertigprodukts hergestellt werden müssen, sofern die Prozessvalidierung bis zu jenem Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen sein sollte, was zu einer potentiellen Verzögerung der Studien sowie zusätzlichen Kosten führen könnte. PAION arbeitet daher am zeitnahen Abschluss der Prozessvalidierung in Zusammenarbeit mit erfahrenen und renommierten Vertragsherstellern (Contract Manufacturing Organizations; CMOs). Es handelt sich um ein moderates Risiko.

Auch wenn PAION bereits mit erfahrenen und etablierten Auftragsherstellern zusammenarbeitet, sind die Verträge für die kommerzielle Herstellung von Remimazolam noch nicht alle finalisiert. Es besteht das Risiko, dass keine zeitnahe Einigung erfolgt und sich dadurch die Vermarktung verzögert oder sich Kostensteigerungen ergeben. Es handelt sich um ein hohes Risiko, für das PAION die industrieeüblichen Vorsorgen trifft. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Es besteht das Risiko, dass durch Vorkommnisse wie Feuer, Diebstahl, Unfälle oder ähnliche Ereignisse große Mengen Remimazolam unwiederbringlich abhandenkommen. PAION wählt alle Vertragspartner im gesamten Bereich der Produktionskette mit Bedacht aus und legt großen Wert auf hohe Sicherheitsanforderungen. Darüber hinaus hat PAION sich gegen potentielle Schäden durch industrietypische Versicherungen weitgehend abgesichert. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

Anknüpfend an die zuvor erläuterten Produktionsrisiken besteht das Risiko, dass (potentielle) Lieferverpflichtungen an Lizenznehmer nicht erfüllt werden können, wenn die Produktionsentwicklung noch nicht abgeschlossen ist, kommerzielle Herstellungsverträge und Einkaufsinfrastrukturen noch nicht bestehen oder Herstellungsaufträge nicht früh genug an die Auftragshersteller übermittelt werden können. Auch PAIONs eigene Vermarktung in der EU könnte sich durch den Eintritt dieser Risiken verzögern. PAION arbeitet in Kooperation mit seinen Auftragsherstellern am Abschluss der notwendigen Arbeiten im Rahmen der Produktionsentwicklung und, unter Einbeziehung der Lizenznehmer, an der Finalisierung kommerzieller Herstellungsverträge und der Planung der Herstellungsaufträge. Darüber hinaus hat PAION Einkaufsinfrastrukturen analysiert und bereitet die Implementierung vor. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

dd) Risiken in Bezug auf Patente und andere Formen des Schutzes geistigen Eigentums

Die Geschäftstätigkeit von PAION ist in hohem Maße von der Fähigkeit abhängig, möglichst umfassenden Patentschutz und andere Formen des Schutzes geistigen Eigentums für die einzelnen Wirkstoffe zu erreichen und gegenüber Dritten zu verteidigen, ohne deren Rechte zu verletzen. Es kann nicht gewährleistet werden, dass derzeit anhängige oder künftige Patentanmeldungen zu einer Patenterteilung führen oder erteilte Patente bzw. Patentlizenzen wirksam oder von ausreichendem Umfang sind, um PAION bzw. seinen Lizenznehmern einen ausreichenden Rechtsschutz bzw. einen Marktvorteil zu verschaffen. PAION arbeitet kontinuierlich mit einer erfahrenen Patentanwaltskanzlei zusammen, um den Schutz von PAIONs geistigem Eigentum absichern und mögliche Bedrohungen frühzeitig erkennen und adressieren zu können sowie selbst keine fremden Patente

zu verletzen. Es handelt sich um ein moderates Risiko. Die Risikoeinstufung hat sich im Vergleich zum Vorjahr um eine Kategorie verringert.

Für den chinesischen Markt wird von einem Mitbewerber von PAIONs dortigem regionalen Lizenznehmer Yichang Humanwell ein konkurrierendes Remimazolam-Produkt entwickelt. Sollte es zu einer Marktzulassung dieses Produkts innerhalb eines bestimmten Zeitraums kommen und eine Vermarktung ohne Verletzung der bestehenden Patente von Yichang Humanwell und PAION möglich sein, könnten sich die potentiellen Verkaufserlöse von PAIONs dortigem Lizenznehmer deutlich verringern. Darüber hinaus wäre PAION zur Leistung von Zahlungen in Höhe von EUR 1,75 Mio. (teilweise gegen Verrechnung mit den Lizenzgebühren) an Yichang Humanwell verpflichtet und der Prozentsatz der umsatzabhängigen Lizenzgebühren würde sich von 10 % auf 5 % halbieren. PAION geht davon aus, dass der bestehende Patentschutz eine erfolgreiche Vermarktung des konkurrierenden Produkts verhindert und würde im Falle einer potentiellen Marktzulassung dieses Produkts in Kooperation mit Yichang Humanwell entsprechende rechtliche Schritte prüfen, sofern bestehende Patente dabei verletzt werden sollten. Es handelt sich um ein hohes Risiko.

ee) Risiken im Zusammenhang mit Lizenznehmern

Im Zuge des Fortschritts der weltweiten Entwicklungsaktivitäten für Remimazolam werden zunehmend größere klinische Studien von Lizenznehmern durchgeführt und stehen wichtige regulatorische Abstimmungen, Treffen mit den jeweiligen Zulassungsbehörden und die Einreichung von Zulassungsanträgen zunehmend im Fokus der Lizenznehmer. Es besteht das Risiko, dass die Ergebnisse von klinischen Studien, Gesprächen mit den Zulassungsbehörden oder der Evaluation von Marktzulassungsanträgen durch die Behörden die Weiterentwicklung von Remimazolam für bestehende Lizenznehmer in dem jeweiligen von ihnen lizenzierten Markt nicht mehr attraktiv erscheinen lassen und sie ihre Lizenz aus diesem Grunde kündigen. Zur Verringerung dieses Risikos steht PAION in regelmäßigem Austausch mit allen Lizenznehmern und wirkt an der Evaluation von Entwicklungsplänen und Marktzulassungsanträgen mit, um die umfassenden Erfahrungen in der klinischen Entwicklung von Remimazolam und der diesbezüglichen Interaktion mit Behörden mit den Lizenznehmern zu teilen und damit die erfolgreiche Durchführung klinischer Studien und die Erfüllung der jeweiligen regulatorischen Anforderungen sowohl bei Studien als auch bei Marktzulassungsanträgen zu gewährleisten. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Da PAION selbst über keine Vertriebsstrukturen verfügt und diese auch nicht global anstrebt, kann die potentielle Kommerzialisierung von Remimazolam in bestimmten Märkten nur durch Lizenznehmer erfolgen. Sollten für diese Märkte nicht rechtzeitig Lizenzverträge abgeschlossen werden können, könnte eine Vermarktung trotz etwaiger Marktzulassung erst verspätet erfolgen. PAION führt Partneringgespräche mit potentiellen weiteren Lizenznehmern, um eine sofortige Kommerzialisierung von Remimazolam nach potentieller Marktzulassung zu ermöglichen. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko.

b. Finanzrisiken

aa) Finanzierungsrisiken

PAION erwartet künftige Zahlungen aus bestehenden und gegebenenfalls noch zukünftig einzugehenden Kooperationen sowie aus Steuergutschriften, die zur Finanzierung des kurz- und mittelfristigen Finanzmittelbedarfs dienen. Dennoch benötigt PAION für die weitere Entwicklung in der EU nach Abschluss der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie oder die Kommerzialisierung von Remimazolam zusätzliche Finanzmittel. Der Finanzmittelbedarf könnte auch aufgrund von Verzögerungen oder Kostensteigerungen in der Entwicklung entstehen. Bei Nichterreichen der mit Lizenznehmern vereinbarten Ziele können Meilensteinzahlungen ausbleiben.

Ob PAION zukünftig in der Lage sein wird, zusätzliche finanzielle Mittel zu beschaffen, wird von dem Erfolg der Entwicklungstätigkeit, der Lizenznehmer- und Partneringaktivitäten, den Kapitalmarktbedingungen sowie weiteren Faktoren abhängen. Sollte es PAION nicht gelingen, Finanzmittel zu günstigen Konditionen oder überhaupt aufzunehmen, könnte PAION möglicherweise gezwungen sein, die betrieblichen Aufwendungen durch Verzögerung, Einschränkung oder Einstellung der Entwicklung von Remimazolam zu verringern bzw. Lizenzverträge in der EU oder Teilmärkten in der EU abzuschließen, obwohl diese nur eine geringere Wertschöpfung erlauben könnten als eine eigene Vermarktung.

PAION führt eine kurz-, mittel- und langfristige Planung des Finanzmittelbedarfs durch und aktualisiert diese fortlaufend, um so rechtzeitig zusätzlichen Finanzmittelbedarf zu erkennen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Darüber hinaus steht PAION in regelmäßigem Kontakt zu Investoren sowie (potentiellen) Pharmapartnern und Lizenznehmern. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

bb) Währungsrisiken

PAION schließt teilweise Verträge in Fremdwährungen, vornehmlich in US-Dollar und in Britischem Pfund, ab. Ein starker Anstieg dieser Währungen gegenüber dem Euro könnte die Kosten für die Entwicklung und Marktvorbereitung von Remimazolam verteuern. Um dieses Risiko zu verringern, hält PAION auch Zahlungsmittel in US-Dollar und Britischem Pfund. Währungsrisiken ergeben sich des Weiteren aus potentiellen zukünftigen umsatzabhängigen Lizenzzahlungen, die je nach lizenziertem Markt in unterschiedlichen Währungen, insbesondere in US-Dollar aus der potentiellen Vermarktung in den USA, von den Lizenznehmern zu leisten sind, sowie aus der Umrechnung der Einzelabschlüsse der ausländischen Tochtergesellschaften von Britischen Pfund in Euro, da für die Tochtergesellschaften das Britische Pfund die funktionale Währung ist.

Die Währungsrisiken werden systematisch auf Basis einer kurz- und mittelfristigen Planung erfasst und überwacht. Der Vorstand hat mit Zustimmung des Aufsichtsrats klare Regeln verfasst, mit welchen Sicherungsinstrumenten Währungsrisiken begrenzt werden sollen. Unter bestimmten Voraussetzungen werden für Fremdwährungspositionen, bei denen Höhe und

Zeitpunkt der Fälligkeit von Zahlungsströmen relativ sicher sind, Sicherungsgeschäfte abgeschlossen oder entsprechende Fremdwährungsbestände gehalten. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

cc) Liquiditäts- und Ausfallrisiken

PAIONs Finanzmittelbestände werden bei verschiedenen Banken gehalten. Es besteht das Risiko, dass PAION beim Ausfall einer oder mehrerer dieser Banken keinen Zugriff mehr auf die dort angelegten Finanzmittel erlangen könnte. Um dieses Risiko zu minimieren, werden soweit möglich nur Anlagen mit geringstmöglichem Risiko getätigt, die über den Einlagensicherungsfonds abgesichert sind. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

dd) Steuerliche Risiken

PAION verfügt über steuerliche Verlustvorträge in nennenswertem Umfang. PAION geht davon aus, dass aufgrund der derzeitigen deutschen und britischen Steuergesetzgebung diese Verlustvorträge ohne zeitliche Begrenzung vorgetragen und entsprechend den steuerlichen Rahmenbedingungen (z. B. Mindestversteuerung) zur Verrechnung mit künftigen Gewinnen genutzt werden können. Sollte die Nutzbarkeit der steuerlichen Verlustvorträge teilweise oder vollständig nicht möglich sein, beispielsweise aufgrund von Gesetzesänderungen, der Veränderung der Kapitalausstattungen oder der Eigentümerstrukturen sowie sonstiger Ereignisse, würden für die in Zukunft bei erfolgreicher Entwicklung von Remimazolam erwarteten Gewinne höhere als erwartete Ertragsteuerzahlungen anfallen. Je nach tatsächlicher Ausgestaltung könnten auch die Folgen eines potentiellen Brexits zu Ertragsteuerzahlungen auf potentielle zukünftig erwartete Gewinne, etwa durch eine mögliche Hinzurechnungsbesteuerung, führen. Diese Steuerzahlungen würden entsprechend die Liquidität belasten.

Die Entwicklungskosten für Remimazolam werden aufgrund der aktuellen steuerlichen Gesetze in Großbritannien durch Steuergutschriften gefördert. Bei der Ermittlung der Erstattungsansprüche wird die in den Vorjahren zwischen PAION und den britischen Finanzbehörden abgestimmte Ermittlungsmethodik zugrunde gelegt. Sollte die Ermittlungsmethodik von den Finanzbehörden geändert oder nicht mehr anerkannt werden, könnten die Gutschriften künftig deutlich geringer als erwartet ausfallen oder gänzlich wegfallen. Bereits bilanzierte Erstattungsansprüche könnten in einem solchen Fall nicht mehr werthaltig sein und erhaltene, von den Behörden noch nicht final geprüfte Gutschriften könnten teilweise oder vollständig zurückgezahlt werden müssen. Aufgrund einer bereits beschlossenen Gesetzesänderung wird die steuerliche Förderung durch Steuergutschriften für PAION in zukünftigen Perioden deutlich geringer ausfallen.

PAION beobachtet fortlaufend die für den Konzern relevante Steuergesetzgebung und Rechtsprechung und zieht für alle wesentlichen steuerlichen Fragestellungen Rat von externen Steuerberatern ein. Bei der Nutzbarkeit der steuerlichen Verlustvorträge handelt es sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend

sein. Bei der Reduktion oder dem Wegfall von Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden handelt es sich um ein moderates Risiko.

ee) Insolvenzzrisiko

Es besteht das Risiko, dass eine oder mehrere Tochtergesellschaften der PAION AG insolvent werden. Sollte dieses Risiko eintreten, könnte dies zu erheblichen Wertberichtigungen auf die Anteile und Forderungen an Tochtergesellschaften führen und entsprechend das Eigenkapital der PAION AG reduzieren. Ferner könnte ein Ausbleiben erwarteter Zahlungen von Tochtergesellschaften, z. B. Darlehensrückzahlungen, zu einer Zahlungsunfähigkeit von PAION führen.

Zur Überwachung der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der operativen Tochtergesellschaften erfolgt für diese eine monatliche Berichterstattung, bei der jeweils eine Bilanz und eine Gewinn- und Verlustrechnung erstellt wird. Die Liquidität für jede Gesellschaft wird auf Tagesbasis überwacht. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

c. IT-Risiken

Als global tätiger Konzern verfügt PAION über komplexe IT-Systeme, die den verzögerungsfreien Austausch von Daten sowohl über stationäre als auch mobile Endgeräte ermöglichen. Es besteht das Risiko, dass sich Fremde unbefugt Zugang verschaffen und vertrauliche Daten löschen, korrumpieren oder zum Nachteil PAIONs nutzen oder die IT-Infrastruktur vorsätzlich beschädigen. Dies könnte sowohl durch direkte Angriffe, Zugänge über mobile Endgeräte oder die Einspielung sog. Malware erfolgen, die unbeabsichtigt vom Nutzer installiert oder ausgeführt wird. PAION hat ein integriertes mehrstufiges Sicherheitskonzept implementiert, das das Risiko solcher Zugriffe weitgehend reduziert. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

d. Rechtliche und Compliance-Risiken

PAION arbeitet mit einer Vielzahl externer Partner in unterschiedlichen Regionen zusammen, tauscht regelmäßig vertrauliche Informationen aus und führt klinische Studien in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Jurisdiktionen durch. Daraus ergeben sich verschiedene Risiken.

Es besteht das Risiko, dass vertrauliche Informationen weitergegeben oder veröffentlicht oder missbräuchlich verwendet werden. PAION hat interne Richtlinien für den Umgang mit vertraulichen Informationen implementiert und führt einen Informationsaustausch mit Externen nur auf Basis von Vertraulichkeitsvereinbarungen durch. Alle Arbeitsverträge enthalten Verschwiegenheitsklauseln. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

Im Rahmen der Durchführung klinischer Studien besteht immer auch ein Haftpflichtrisiko; etwa im Falle unerwarteter körperlicher Schäden für die Patienten oder Probanden. PAION sichert

diese Risiken grundsätzlich durch landesspezifische Probanden-/Patientenversicherungen für alle klinischen Studien ab. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

e. Risiken im Zusammenhang mit einem potentiellen „Brexit“

Der potentielle Ausstieg des Vereinigten Königreichs aus der Europäischen Union (sog. „Brexit“) birgt eine Vielzahl potentieller Risiken, die sich auf Basis des aktuellen Stands der Verhandlungen zwischen dem Vereinigten Königreich und der EU sowie der innerhalb des Vereinigten Königreichs laufenden kontroversen Diskussion um mögliche (Austritt-)Szenarien weder umfänglich erfassen oder qualitativ genauer spezifizieren noch zeitlich oder quantitativ in Bezug auf potentielle Schadenshöhen bestimmen lassen. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts steht weder fest, ob der avisierte Austrittstermin Ende März 2019 tatsächlich eingehalten werden bzw. der Austritt überhaupt erfolgen wird, noch welche potentiellen Übergangsbestimmungen für welchen Zeitraum im Anschluss an einen etwaigen Austritt gelten könnten, da die Verhandlungen und insbesondere auch die innerhalb des Vereinigten Königreichs kontrovers diskutierten Möglichkeiten und Szenarien seit dem vierten Quartal 2018 deutlich an Dynamik gewonnen haben. Grundsätzlich könnten sich jedoch für PAION potentiell Risiken in folgenden Bereichen ergeben. Diese Übersicht ist jedoch aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht notwendigerweise vollständig. Ebenso kann aus diesem Grund keine sinnvolle Kategorisierung potentieller Risiken erfolgen.

Möglicherweise könnten sich regulatorische Anforderungen an die Zulassung neuer Medikamente ändern, sodass aktuell durchgeführte bzw. geplante Entwicklungsprogramme nicht ohne Überarbeitung und daraus resultierende zusätzlichen Kosten und längere Entwicklungszeit für die Zulassung von Remimazolam im Vereinigten Königreich verwendet werden könnten. Im Falle einer Zulassung könnten – je nach dann bestehender Ausgestaltung der kommerziellen Strukturen in der PAION-Gruppe – Handelsbeschränkungen jeglicher Art sowie Zölle oder sonstige Abgaben PAIONs Wettbewerbsfähigkeit im Vereinigten Königreich einschränken bzw. potentielle Erlöse reduzieren.

Da Remimazolam ein Entwicklungskandidat der englischen Konzerngesellschaft PAION UK Ltd ist und vielfältige Leistungserbringung innerhalb der Gruppe auch zwischen Deutschland und England erfolgt, könnten sich diesbezüglich Einschränkungen ergeben, die den sinnvollen und effizienten Leistungsaustausch innerhalb der Gruppe behindern. Dies könnte etwa organisatorische, logistische, steuerliche, personelle und finanzielle Aspekte betreffen. Unter anderem könnte die Freizügigkeit der Mitarbeiter der PAION-Gruppe eingeschränkt werden.

Darüber hinaus könnten sich grundsätzlich auch losgelöst von der innerkonzernlichen Leistungserbringung insbesondere steuerliche Risiken aus einem potentiellen Brexit ergeben, etwa durch eine mögliche Hinzurechnungsbesteuerung in zukünftigen Perioden.

4. Marktchancen

PAION konzentriert sich auf die klinische Entwicklung von Arzneimittelkandidaten im Bereich der Anästhesie mit hohem medizinischen Bedarf mit der Vision, an der Vermarktung selber teilzuhaben.

Der Anästhesiemarkt wird weitgehend als ausreichend versorgt angesehen, und es hat seit Jahrzehnten keine relevanten Innovationen gegeben. Dennoch existieren Eingriffe, bei denen die Produkteigenschaften von Remimazolam entweder Sicherheits- oder Wirksamkeitsvorteile zeigen, die attraktive Marktchancen eröffnen. Der Bedarf an innovativen Anästhesielösungen wächst aufgrund einer alternden Bevölkerung mit immer mehr und komplizierteren chirurgischen Eingriffen, bei denen die bestehenden Produkte gewisse Sicherheitsprobleme aufweisen. Diese Tatsache will PAION für sich nutzen. Die meisten großen Pharmaunternehmen haben sich von der aktiven Förderung ihrer Produktpalette in diesem therapeutischen Bereich zurückgezogen. Marktforschungsanalysen haben ergeben, dass der höchste medizinische Bedarf in diesem Bereich darin liegt, Substanzen zur Verfügung zu stellen, die ein überlegenes Sicherheitsprofil besitzen. Zudem äußern Anästhesisten häufig den Wunsch nach einem kurz wirkenden, sicheren und gut steuerbaren Mittel. PAION reagiert auf diesen medizinischen Bedarf mit der Entwicklung von Remimazolam.

Die klinische Entwicklung von Remimazolam in der Kurzsedierung bei kleineren Eingriffen ist in den USA bereits abgeschlossen und der dortige Lizenznehmer Cosmo, der für alle weiteren Aktivitäten in den USA verantwortlich ist, erwartet die Einreichung des Zulassungsantrags in Kürze. Mit dem Vermarktungsstart von Remimazolam in den USA wird 2020 gerechnet. PAIONs chinesischer Lizenznehmer Yichang Humanwell hat den Zulassungsantrag in der Kurzsedierung in China im November 2018 gestellt. Für Europa evaluiert PAION derzeit die Möglichkeit einer Einreichung eines Zulassungsantrags für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA auf Basis des abgeschlossenen US-Entwicklungsprogramms. PAION geht auf Basis eines Pre-Submission-Meetings mit der EMA davon aus, dass das bestehende Datenpaket ausreichend ist, um den Zulassungsantrag für die Kurzsedierung in der EU stellen zu können. Die Entwicklung in der Allgemeinanästhesie in Japan ist abgeschlossen, und der japanische Lizenznehmer Mundipharma hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie im Dezember 2018 in Japan eingereicht. PAIONs russischer Lizenznehmer R-Pharm plant aktuell nach der im November 2018 erfolgreich abgeschlossenen Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019. Der südkoreanische Lizenznehmer Hana Pharm plant nach der im Oktober 2018 erfolgreich abgeschlossenen Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie zunächst die Etablierung des Produktionsprozesses für eine eigene Herstellung von Remimazolam in Südkorea und die Einreichung des Zulassungsantrags in der Allgemeinanästhesie 2020. PAION geht davon aus, dass für die Einreichung des Zulassungsantrags für die Allgemeinanästhesie in der EU über die aktuell in der EU laufende Phase-III-Studie hinaus keine weitere Studie durchgeführt werden muss. Die dritte Indikation ist die Sedierung auf der Intensivstation; in dieser Indikation wurde in Japan bereits

eine Phase-II-Studie gestartet, die jedoch nicht abgeschlossen wurde. PAION sieht ein attraktives Umsatzpotential in jeder der drei Indikationen je nach regionalen Gegebenheiten.

An einer positiven Entwicklung von Remimazolam in den USA und durch die Lizenznehmer in Japan, China, Kanada, Russland/GUS, der Türkei, der MENA-Region und Südkorea partizipiert PAION finanziell in Form von Meilensteinzahlungen und Umsatzbeteiligungen ab Vermarktung sowie durch den Erhalt zusätzlicher Entwicklungsdaten. Für ausgewählte europäische Märkte wird eine eigene Vermarktung angestrebt. Für alle anderen Regionen ist es Ziel, Lizenznehmer oder Vertriebspartner zu finden. PAION wird sich 2019 vornehmlich auf den Abschluss der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie in Europa, die Unterstützung seiner Lizenznehmer bei der Einreichung von Zulassungsanträgen und der anschließenden Interaktion mit den Zulassungsbehörden sowie den Aufbau der Supply Chain konzentrieren, um Remimazolam rechtzeitig sowohl für die eigene kommerzielle Nutzung in der EU bereitstellen als auch den Lizenznehmern für ihre jeweiligen Territorien zur Verfügung stellen zu können.

Insgesamt hat PAION die Chance auf signifikante Lizezeinnahmen bzw. Einnahmen aus einer eigenen möglichen Vermarktung von Remimazolam. Basierend auf den bisher durchgeführten Marktforschungsaktivitäten ist Remimazolam ein idealer Kandidat, um den Aufbau einer kommerziellen Plattform im Anästhesiebereich zu initiieren.

Gesamtbild der Chancen und Risiken

Die im Berichtsjahr erfolgten Einreichungen von Marktzulassungsanträgen in China und Japan waren wichtige Meilensteine auf dem Weg zu ersten Marktzulassungen für Remimazolam in gleich mehreren Regionen und Indikationen; auch die Einreichung des Marktzulassungsantrags in den USA steht kurz bevor und die Lizenznehmer in den anderen Regionen haben gute Entwicklungsfortschritte in 2018 auf dem Weg zur potentiellen Einreichung von Marktzulassungsanträgen in ihren lizenzierten Territorien gemacht. Das Risiko des Scheiterns der Entwicklung von Remimazolam hat sich dadurch weiter reduziert.

Die im Berichtsjahr durchgeführte Kapitalerhöhung hat den notwendigen Finanzbedarf bis zur Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Allgemeinanästhesie in der EU weiter reduziert. Die Risikolage hat sich damit insgesamt gegenüber dem Vorjahr verbessert.

Es wird erwartet, dass der Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA in Kürze gestellt wird und eine dortige Vermarktung dann ab 2020 beginnen könnte. In Japan und China könnte eine mögliche Marktzulassung jeweils noch gegen Ende 2019 oder 2020 erfolgen. Darüber hinaus könnte 2019 die Einreichung weiterer Marktzulassungsanträge durch Lizenznehmer in ihren jeweiligen Territorien erfolgen. Unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren hat sich die Chancenlage gegenüber dem Vorjahr verbessert. Da Remimazolam noch nicht vermarktet wird und somit noch keine nachhaltigen Umsatzerlöse erzielt werden, schreibt PAION weiterhin Verluste.

Nachtragsbericht

Wesentliche Ereignisse haben sich im Zeitraum zwischen dem Abschlusstichtag, dem 31. Dezember 2018, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts nicht ergeben.

Prognosebericht

Entwicklungs- und Vermarktungsausblick

PAIONs Schwerpunkte 2019 liegen auf den Themen Entwicklungsprogramm in Europa, Zulassungsverfahren in den USA und anderen Regionen, Herstellung von und Supply Chain für Remimazolam. Darüber hinaus wird erwartet, dass die Entwicklungs- und Zulassungsaktivitäten in allen Territorien auch die anderen Indikationen weiter vorantreiben.

Europa

Für die EU arbeitet PAION an der Weiterentwicklung des klinischen Entwicklungsprogramms von Remimazolam. Im Fokus stehen dabei 2019 die Durchführung und der Abschluss der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie sowie erste Entwicklungsarbeiten zur Abarbeitung des mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplans. Als Ergebnis der Abstimmungen mit der EMA prüft PAION derzeit eine mögliche Einreichung eines Marktzulassungsantrags in der EU für die Indikation Kurzsedierung. Grundlage für die Einreichung sind die Daten aus dem US-Entwicklungsprogramm.

USA

In den USA steht die Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Kurzsedierung durch den Lizenznehmer Cosmo im Vordergrund, der in Kürze gestellt werden soll. Bei regulärem Verlauf des Zulassungsverfahrens kann mit einem Vermarktungsstart von Remimazolam in den USA 2020 gerechnet werden.

Rest der Welt

PAION unterstützt seine Lizenznehmer bei der Vorbereitung und Einreichung von Zulassungsanträgen. In China hat der Lizenznehmer Yichang Humanwell den Zulassungsantrag im November 2018 gestellt, so dass bei positivem Verlauf eine Marktzulassung ab Ende 2019 möglich ist. In Japan hat der Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag im Dezember 2018 gestellt. Eine Marktzulassung könnte frühestens ab Ende 2019 erfolgen.

PAION erwartet, dass die anderen regionalen Remimazolam-Lizenznehmer ihre Aktivitäten zur Entwicklung von Remimazolam und/oder die Vorbereitung der Zulassungsanträge fortführen. Der Lizenznehmer R-Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019. Der Lizenznehmer TR-Pharm plant auf Basis des US-amerikanischen oder des japanischen

Dossiers die Einreichung eines Zulassungsantrags in der Türkei im Laufe des Jahres 2019, und Hana Pharm plant in Südkorea nach der Etablierung des Produktionsprozesses für Remimazolam die Einreichung des Zulassungsantrags 2020.

Weitere Aktivitäten

PAION arbeitet am Aufbau der Supply Chain, um Remimazolam als Produkt rechtzeitig für den kommerziellen Vertrieb durch die Lizenznehmer bzw. durch PAION selbst zur Verfügung stellen zu können.

Schließlich plant PAION in geringem Umfang und abhängig von möglichen Zeitpunkten einer Einreichung eigener Marktzulassungsanträge für Remimazolam in Europa präkommerzielle Aktivitäten zur Vorbereitung einer geplanten Eigenvermarktung.

Finanzausblick 2019

PAION erwartet im Jahr 2019 ca. EUR 8 Mio. Umsatzerlöse, davon EUR 7,5 Mio. in Zusammenhang mit der geplanten Einreichung des Remimazolam-Zulassungsantrags in den USA durch Cosmo. Zudem betreffen EUR 0,5 Mio. Umsatzerlöse von TR-Pharm in Zusammenhang mit der Übergabe des japanischen Zulassungsdossiers in englischer Sprache oder des US-amerikanischen Zulassungsantrags.

Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen werden aufgrund fortlaufender Investitionen in die Entwicklung von Remimazolam inklusive der EU-Phase-III-Studie abhängig vom Fortschritt der Entwicklung zwischen ca. EUR 13 Mio. und ca. EUR 15 Mio. betragen. Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten aufgrund der steuerlichen Förderung durch die britischen Finanzbehörden werden zu einem Steuerertrag von ca. EUR 2 Mio. führen. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen werden sich auf ca. EUR 4 Mio. bis ca. EUR 5 Mio. belaufen, abhängig vom Ausmaß der präkommerziellen Aktivitäten. Es wird ein Jahresfehlbetrag zwischen ca. EUR 7 Mio. und ca. EUR 10 Mio. für 2019 erwartet.

Wesentliche Annahme für den Ausblick ist, dass die Aktivitäten von PAION und der Lizenznehmer wie erwartet fortschreiten. Verzögerungen würden zu einer Verschiebung wesentlicher Kostenblöcke und/oder Umsatzerlöse ins Jahr 2020 oder darüber hinaus führen. Ferner liegt den Planungen der derzeitige Stand der Gespräche mit den Zulassungsbehörden zugrunde. Durch zusätzliche unerwartete Anforderungen der Zulassungsbehörden könnten höhere Kosten als geplant anfallen und sich regulatorische Entscheidungen und darauf basierende Umsatzerlöse verzögern.

Der Kassenbestand einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten sichert unter Berücksichtigung der aktuellen Planung inklusive der erwarteten Meilensteinzahlung in Zusammenhang mit der Einreichung des Zulassungsantrags in den USA eine Liquiditätsreichweite bis ungefähr Mitte 2020.

PAION erwartet auf Basis der aktuellen Planung zusätzlichen Finanzierungsbedarf in Höhe von ca. EUR 10 Mio. bis zur Einreichung des Marktzulassungsdossiers in der Allgemeinanästhesie in der EU.

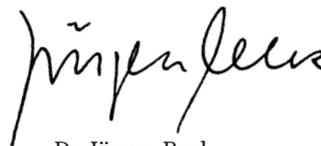
Darüber hinaus besteht in den kommenden Jahren weiterer Finanzmittelbedarf für die geplante eigene Vermarktung in ausgewählten europäischen Märkten. Die Höhe dieses Finanzmittelbedarfs hängt davon ab, wie PAION den Vertrieb letztlich gestalten und auf welche europäischen Länder sich PAION zunächst fokussieren wird. Darüber hinaus besteht weiterer Finanzmittelbedarf für die beabsichtigte Entwicklung der Indikation Sedierung auf der Intensivstation sowie für den mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplan. PAION geht davon aus, dass ein Teil des Gesamtfinanzmittelbedarfs durch potentielle künftige Meilensteinzahlungen und Lizenzeinnahmen gedeckt werden kann.

Aachen, 19. März 2019

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Dr. Jürgen Beck



Abdelghani Omari

Konzernabschluss

PAION AG

Konzernbilanz zum 31. Dezember 2018

AKTIVA	Anhang	31.12.2018 EUR	31.12.2017 EUR
Langfristige Vermögenswerte			
Immaterielle Vermögenswerte	1.	2.212.476,80	2.414.870,55
Sachanlagen	2.	73.569,84	113.682,01
Übrige Vermögenswerte		13,93	13,95
		2.286.060,57	2.528.566,51
Kurzfristige Vermögenswerte			
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	3.	1.500.000,00	37.433,15
Aktiver Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte	4.	3.310.694,39	4.480.716,05
Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente	5.	17.226.658,20	24.838.652,24
		22.037.352,59	29.356.801,44
Gesamtvermögen		24.323.413,16	31.885.367,95

PASSIVA	Anhang	31.12.2018 EUR	31.12.2017 EUR
Eigenkapital	6.		
Gezeichnetes Kapital		63.858.143,00	61.120.046,00
Kapitalrücklage		138.730.764,25	135.854.744,31
Rücklage aus Währungsumrechnung		-712.030,72	-630.192,60
Verlustvortrag		-171.115.423,14	-159.021.995,85
Jahresergebnis		-9.939.410,76	-12.093.427,29
		20.822.042,63	25.229.174,57
Kurzfristiges Fremdkapital			
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	8.	2.217.979,06	5.920.968,99
Rückstellungen	7.	629.506,26	390.855,94
Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten	9.	653.885,21	325.453,79
Kurzfristiger Anteil des passiven Rechnungsabgrenzungspostens		0,00	18.914,66
		3.501.370,53	6.656.193,38
Eigen- und Fremdkapital		24.323.413,16	31.885.367,95

Konzerngesamtergebnisrechnung für das Geschäftsjahr 2018

	Anhang	2018 EUR	2017 EUR
Umsatzerlöse	10.	2.765.900,33	5.811.199,73
Bruttoergebnis vom Umsatz		2.765.900,33	5.811.199,73
Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen		-12.167.169,44	-17.853.505,83
Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen		-3.407.785,10	-3.827.551,76
Sonstige Erträge (Aufwendungen), saldiert	11.	353.802,76	-2.355,95
Betriebsaufwand		-15.221.151,78	-21.683.413,54
Betriebsergebnis		-12.455.251,45	-15.872.213,81
Finanzertrag	12.	6.183,15	19.811,94
Finanzergebnis		6.183,15	19.811,94
Jahresergebnis vor Steuern		-12.449.068,30	-15.852.401,87
Steuern vom Einkommen und vom Ertrag	13.	2.509.657,54	3.758.974,58
Jahresergebnis		-9.939.410,76	-12.093.427,29
davon auf andere Gesellschafter entfallend		0,00	0,00
davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend		-9.939.410,76	-12.093.427,29
Währungsumrechnungsdifferenzen		-81.838,12	-279.641,89
Veränderung der im Eigenkapital erfassten Beträge, die unter bestimmten Bedingungen in den Gewinn oder Verlust umgegliedert werden		-81.838,12	-279.641,89
In das Jahresergebnis umgegliederte kumulierte Währungsumrechnungsdifferenzen aus Änderungen des Konsolidierungskreises		0,00	-9.773,34
Erfolgsneutral erfasste Veränderungen		-81.838,12	-289.415,23
Gesamtergebnis		-10.021.248,88	-12.382.842,52
davon auf andere Gesellschafter entfallend		0,00	0,00
davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend		-10.021.248,88	-12.382.842,52
Ergebnis je Anteil (nicht verwässert)	14.	-0,16	-0,20
Ergebnis je Anteil (verwässert)	14.	-0,16	-0,20

Konzernkapitalflussrechnung für das Geschäftsjahr 2018

	2018 EUR	2017 EUR
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit:		
Jahresergebnis	-9.939.410,76	-12.093.427,29
Überleitung vom Jahresergebnis zum Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit:		
Steueraufwendungen und -erträge	-2.509.657,54	-3.758.974,58
Abschreibungen und zahlungsunwirksame Änderungen des Anlagevermögens	255.574,27	347.254,29
Gewinn/Verlust aus Anlagenabgängen	0,00	4.240,19
Zinsaufwendungen und -erträge	-6.183,15	-19.811,94
Auflösung des passiven Rechnungsabgrenzungspostens	-982.405,73	-5.478.666,89
Aufwendungen aus Optionsplänen	399.691,16	174.474,72
Veränderungen des Vermögens und der Schulden, die nicht der Investitions- oder Finanzierungstätigkeit zuzuordnen sind:		
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	-1.462.566,85	-37.433,15
Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte	-48.372,59	-300.545,32
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	-3.702.989,93	-431.647,13
Rückstellungen	238.650,32	-145.609,20
Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten	328.431,42	-33.360,32
Passiver Rechnungsabgrenzungsposten	963.491,07	-276.453,88
Nicht zahlungswirksamer Währungsverlust/-gewinn	-81.364,70	-267.717,27
	-16.547.113,01	-22.317.677,77
Gezahlte Steuern	0,00	-19.696,15
Erhaltene Steuerzahlungen	3.729.251,01	4.596.583,91
Erhaltene Zinsen	4.983,92	20.346,50
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	-12.812.878,08	-17.720.443,51
Cashflow aus der Investitionstätigkeit:		
Auszahlungen für Investitionen in das immaterielle Anlagevermögen und Sachanlagevermögen	-13.068,33	-24.981,17
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-13.068,33	-24.981,17
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit:		
Kapitalerhöhung	2.738.097,00	5.362.952,00
Einzahlungen in die Kapitalrücklage	2.635.905,22	7.818.544,16
Auszahlungen für Kapitalbeschaffungskosten	-159.576,44	-687.077,14
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	5.214.425,78	12.494.419,02
Zahlungswirksame Veränderung des Finanzmittelbestands	-7.611.520,63	-5.251.005,66
Auswirkungen von Kursveränderungen auf die Zahlungsmittel	-473,41	-21.697,97
Finanzmittelbestand am Anfang des Geschäftsjahres	24.838.652,24	30.111.355,87
Finanzmittelbestand am Ende der Periode	17.226.658,20	24.838.652,24
Zusammensetzung des Finanzmittelbestands am Ende der Periode:		
Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente	17.226.658,20	24.838.652,24

Konzerneigenkapitalspiegel für das Geschäftsjahr 2018

EUR	Gezeichnetes Kapital	Kapital- rücklage	Rücklage aus Währungs- umrechnung	Verlustvortrag	Eigenkapital
Stand zum 31. Dezember 2016	55.757.094,00	128.548.802,57	-340.777,37	-159.021.995,85	24.943.123,35
Gesamtergebnis	0,00	0,00	-279.641,89	-12.093.427,29	-12.373.069,18
Ausgabe von Aktien	5.362.952,00	0,00	0,00	0,00	5.362.952,00
Einstellungen in die Kapitalrücklage	0,00	7.818.544,16	0,00	0,00	7.818.544,16
Kapitalbeschaffungskosten	0,00	-687.077,14	0,00	0,00	-687.077,14
Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen	0,00	174.474,72	0,00	0,00	174.474,72
Auswirkungen aus Änderungen des Konsolidierungskreises	0,00	0,00	-9.773,34	0,00	-9.773,34
Stand zum 31. Dezember 2017	61.120.046,00	135.854.744,31	-630.192,60	-171.115.423,14	25.229.174,57
Gesamtergebnis	0,00	0,00	-81.838,12	-9.939.410,76	-10.021.248,88
Ausgabe von Aktien	2.738.097,00	0,00	0,00	0,00	2.738.097,00
Einstellungen in die Kapitalrücklage	0,00	2.635.905,22	0,00	0,00	2.635.905,22
Kapitalbeschaffungskosten	0,00	-159.576,44	0,00	0,00	-159.576,44
Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen	0,00	399.691,16	0,00	0,00	399.691,16
Stand zum 31. Dezember 2018	63.858.143,00	138.730.764,25	-712.030,72	-181.054.833,90	20.822.042,63

Konzernanhang

PAION AG

Konzernanhang für das Geschäftsjahr 2018

Allgemeine Angaben

Der Konzernabschluss umfasst die PAION AG als Mutterunternehmen mit eingetragenem Sitz in der Martinstraße 10–12, 52062 Aachen, Deutschland, und die im Wege der Vollkonsolidierung einbezogenen 100 %-igen Tochtergesellschaften:

- PAION Deutschland GmbH, Aachen/Deutschland
- PAION Holdings UK Ltd, Cambridge/UK
- PAION UK Ltd, Cambridge/UK
- TheraSci Limited, Cambridge/UK

Die PAION AG agiert als Holding und erbringt verschiedene Dienstleistungen für die Tochtergesellschaften. Die PAION-Gruppe hat sich auf die Entwicklung und Vermarktung medizinischer Innovationen im Bereich Kurzsedierung, Anästhesie und Intensivmedizin spezialisiert.

Die Aktien der PAION AG sind an der Frankfurter Wertpapierbörse zum Handel zugelassen und im Prime Standard des regulierten Marktes notiert.

Es ist vorgesehen, den Konzernabschluss zum 31. Dezember 2018 in der Sitzung des Aufsichtsrats am 19. März 2019 zu billigen und zur Veröffentlichung freizugeben.

Grundlagen der Rechnungslegung

Der Konzernabschluss wurde gemäß § 315 e Handelsgesetzbuch (HGB) in Übereinstimmung mit den International Financial Reporting Standards (IFRS), wie sie in der Europäischen Union (EU) anzuwenden sind, und den Auslegungen des International Financial Reporting Interpretations Committee (IFRIC) erstellt. PAION wendet alle vom International Accounting Standards Board (IASB), London, UK, herausgegebenen und zum Bilanzstichtag, dem 31. Dezember 2018, bereits in Kraft getretenen IFRS an, sofern sie bis zum Zeitpunkt der Aufstellung des Konzernabschlusses von der Europäischen Kommission für die Anwendung in der EU übernommen wurden. Die Vermögenswerte und Schulden werden in Übereinstimmung mit IAS 1 nach denjenigen Standards angesetzt und bewertet, die zum 31. Dezember 2018 verpflichtend zu beachten sind.

Im Geschäftsjahr wurden die nachfolgend aufgeführten neuen bzw. überarbeiteten Standards, Änderungen und Interpretationen erstmals angewandt.

- IFRS 15 „Erlöse aus Verträgen mit Kunden“ sowie Klarstellung von IFRS 15 „Erlöse aus Verträgen mit Kunden“
- IFRS 9 „Finanzinstrumente“
- IFRS-Zyklus 2014–2016 „Jährliche Verbesserungen an den IFRS – Zyklus 2014–2016“. Folgende weitere Standards wurden in diesem Rahmen geändert:
 - IFRS 1 „Erstmalige Anwendung der International Financial Reporting Standards“
 - IAS 28 „Anteile an assoziierten Unternehmen und Joint Ventures“
- Änderungen an IAS 40 „Als Finanzinvestition gehaltene Immobilien“
- Änderungen an IFRS 2 „Anteilsbasierte Vergütungen“
- IFRIC 22 „Transaktionen in fremder Währung und im Voraus gezahlte Gegenleistungen“

Die Anwendung von IFRS 15 hat zu keinen Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- oder Ertragslage des Konzerns geführt. Im Vergleich zur Bilanzierung bis zum Geschäftsjahr 2017 wurden keine Auswirkungen der Anwendung des neuen Standards identifiziert, sodass sich aus der Anwendung von IFRS 15 weder Auswirkungen auf bisher erfolgte noch auf die zukünftig zu erfolgende Umsatzrealisierung bis einschließlich 2017 abgeschlossener Verträge ergeben. Im Rahmen des Übergangs auf IFRS 15 wurde die kumulative Methode angewendet, die zu keinen Effekten geführt hat. Durch die Anwendung von IFRS 15 haben sich zusätzliche Anhangangaben ergeben.

Die Anwendung von IFRS 9 hat zu keinen Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- oder Ertragslage des Konzerns geführt. Durch die Anwendung von IFRS 9 haben sich zusätzliche Anhangangaben ergeben.

Aus der Anwendung der sonstigen erstmals anzuwendenden Standards, Änderungen und Interpretationen ergaben sich keine zusätzlichen Angaben und auch keine Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns.

Die folgenden, bereits verabschiedeten Standards, Änderungen, Klarstellungen und Interpretationen werden

angewendet, sobald sie in Kraft getreten sind und eine Übernahme durch die Europäische Kommission erfolgt ist:

- IFRS-Zyklus 2015–2017 „Jährliche Verbesserungen an den IFRS – Zyklus 2015–2017“. Folgende Standards werden in diesem Rahmen geändert:
 - IFRS 3 „Unternehmenszusammenschlüsse“
 - IFRS 11 „Gemeinsame Vereinbarungen“
 - IAS 12 „Ertragsteuern“
 - IAS 23 „Fremdkapitalkosten“Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2019 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig.
- IFRIC 23 „Unsicherheit bezüglich der ertragsteuerlichen Behandlung“: Die Interpretation ist für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2019 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig.
- IFRS 16 „Leasingverhältnisse“: Der Standard ist für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2019 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig.
- IFRS 17 „Versicherungsverträge“: Der Standard ist für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2021 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig. Die Übernahme durch die EU-Kommission steht noch aus.
- Änderungen an IFRS 9 „Finanzinstrumente“: Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2019 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig.
- Änderungen an IAS 28 „Anteile an assoziierten Unternehmen und Joint Ventures“: Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2019 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig.
- Änderungen an IAS 19 „Leistungen an Arbeitnehmer“: Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2019 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig.
- Änderungen der Verweise auf das Rahmenkonzept in IFRS-Standards: Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2020 beginnen, verpflichtend

anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig. Die Übernahme durch die EU-Kommission steht noch aus.

- Änderungen an IFRS 3 „Unternehmenszusammenschlüsse“: Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2020 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig. Die Übernahme durch die EU-Kommission steht noch aus.
- Änderungen an IAS 1 und IAS 8 (Definition von wesentlich): Die Änderungen sind für Geschäftsjahre, die am oder nach dem 1. Januar 2020 beginnen, verpflichtend anzuwenden. Eine frühere Anwendung ist zulässig. Die Übernahme durch die EU-Kommission steht noch aus.

Die Anwendung dieser neuen bzw. geänderten Standards und Interpretationen kann in den kommenden Konzernabschlüssen teilweise zu zusätzlichen Angabepflichten führen. Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns werden sich durch die Änderungen bis auf IFRS 16 voraussichtlich nicht ergeben.

Die Anwendung von IFRS 16 wird in der Zukunft zu Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns führen, die zum Zeitpunkt der Erstanwendung jedoch unwesentlich sind und durch erstmalige Aktivierung vormals nicht bilanziell erfasster Leasingobjekte sowie gleichzeitiger Passivierung korrespondierender Leasingverbindlichkeiten zu einer Bilanzverlängerung von unter EUR 0,5 Mio. führen werden. Bei den einer geänderten Bilanzierung durch Anwendung des neuen Standards unterliegenden Verträgen wird der vormals gleichmäßig über die jeweilige Laufzeit und vollständig in den operativen Aufwendungen erfasste Miet- und Leasingaufwand zukünftig zum überwiegenden Teil in den Abschreibungen auf Anlagevermögen sowie zu einem geringeren Teil in den Finanzaufwendungen erfasst werden. Der Finanzaufwand wird dabei durch Anwendung der Effektivzinsmethode anfangs zunächst höher sein und über die jeweilige Laufzeit abnehmen. Insgesamt wird sich dadurch eine tendenziell frühere Aufwandsfassung sowie eine Verschiebung eines geringen Teils des vormals in den allgemeinen Verwaltungs- und Vertriebs- sowie den Forschungs- und Entwicklungskosten erfassten Aufwendungen in den Finanzaufwand ergeben.

Der Konzernabschluss wurde in Euro aufgestellt. Beträge wurden in Euro oder TEUR angegeben.

Die Gewinn- und Verlustrechnung ist nach dem Umsatzkostenverfahren erstellt worden. Aufgrund der wesentlichen Bedeutung der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung werden diese gesondert in der Gewinn- und Verlustrechnung ausgewiesen.

Nach IAS 1 „Darstellung des Abschlusses“ wird beim Ausweis in der Bilanz zwischen lang- und kurzfristigem Vermögen sowie kurz- und langfristigem Fremdkapital unterschieden. Als kurzfristig werden Vermögenswerte, Verbindlichkeiten und Rückstellungen angesehen, wenn sie innerhalb eines Jahres realisierbar bzw. fällig sind.

Auf eine Segmentberichterstattung im Rahmen des Konzernabschlusses wurde verzichtet, da weder nach IFRS 8 berichtspflichtige Geschäfts- noch geografische Segmente identifiziert werden konnten.

Für die Aufstellung des Konzernabschlusses in Übereinstimmung mit den IFRS ist es erforderlich, dass Einschätzungen und Annahmen getroffen werden, die Auswirkungen auf Höhe und Ausweis der bilanzierten Vermögenswerte und Schulden, der Erträge und Aufwendungen sowie der Eventualverbindlichkeiten haben. Die tatsächlichen Werte können von den Schätzungen abweichen.

Bei der Erstellung des Konzernabschlusses fließen Einschätzungen und Ermessensausübungen im Wesentlichen in die Bilanzierung der immateriellen Vermögenswerte, der Rückstellungen sowie der Umsatzerlöse ein. Das im Rahmen der Akquisition der PAION UK-Gruppe aktivierte Entwicklungsprojekt Remimazolam wird über die wirtschaftliche Nutzungsdauer beschrieben, welche auf zukunftsbezogenen Annahmen zum Zeitpunkt der Marktzulassung und dem Patentschutz basiert. PAIONs Umsatzerlöse resultieren im Wesentlichen aus Lizenzverträgen, welche in der Regel die Übertragung von bisher generierten Daten, die Erreichung entwicklungsabhängiger Meilensteine sowie vom kommerziellen Erfolg abhängige Lizenzgebühren umfassen. Umsatzerlöse im Zusammenhang mit Technologiezugangszahlungen (z. B. in Form von Upfrontzahlungen), der Erreichung von Meilensteinen und in diesem Kontext zu erbringenden Dienstleistungen werden realisiert, sobald nach wissenschaftlicher, technischer und ökonomischer Evaluation

unter Einbeziehung der relevanten Fachabteilungen die zugrundeliegenden Kriterien für die Umsatzrealisierung nach IFRS vom Vorstand als erfüllt erachtet werden. Rückstellungen werden für gegenwärtige Verpflichtungen gebildet, wenn sie ihren Ursprung in der Vergangenheit haben und hinsichtlich ihrer Fälligkeit und Höhe ungewiss sind, sofern es nach Berücksichtigung und Bewertung aller wesentlichen Informationen wahrscheinlich ist, dass diese Verpflichtungen durch einen Abfluss von Ressourcen, die einen wirtschaftlichen Nutzen darstellen, beglichen werden müssen und die Höhe der Verpflichtungen auf Basis der vorliegenden Informationen zuverlässig geschätzt werden kann.

Die im Vorjahr angewendeten Konsolidierungsgrundsätze sowie die Bilanzierungs- und Bewertungsmethoden sind unter Berücksichtigung der neuen bzw. geänderten Standards und Interpretationen beibehalten worden. Aus der Anwendung der neuen bzw. geänderten Standards und Interpretationen ergaben sich mit Ausnahme von IFRS 9 und IFRS 15, deren Anwendung im Berichtsjahr keine Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns hatte, aber zu zusätzlichen Anhangangaben führt, keine zusätzlichen Angabepflichten und auch keine Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns.

Konsolidierungsgrundsätze

Der Konzernabschluss umfasst die PAION AG, die Tochtergesellschaften PAION Deutschland GmbH und PAION Holdings UK Ltd sowie deren unter „Allgemeine Angaben“ aufgeführte Tochtergesellschaften. Die Abschlüsse der in den Konzernabschluss einbezogenen Unternehmen werden nach einheitlichen Bilanzierungs- und Bewertungsmethoden aufgestellt. Forderungen und Verbindlichkeiten, Erträge und Aufwendungen sowie Zwischengewinne aus konzerninternen Geschäftsvorfällen werden eliminiert.

Fremdwährungsumrechnung

Der Konzernabschluss wird in Euro, der funktionalen Währung der PAION AG und der Darstellungswährung des Konzerns, aufgestellt. Jedes Unternehmen innerhalb des Konzerns legt seine eigene funktionale Währung fest. Dies ist für die deutschen

Gesellschaften der Euro und für die in UK ansässigen Gesellschaften das Britische Pfund. Die im Abschluss des jeweiligen Unternehmens enthaltenen Posten werden zunächst zu dem am Tag des Geschäftsvorfalles gültigen Kurs in die funktionale Währung umgerechnet. Monetäre Vermögenswerte und Schulden in einer Fremdwährung werden zu jedem Stichtag unter Verwendung des Stichtagskurses in die funktionale Währung umgerechnet. Alle hieraus entstehenden Währungsdifferenzen werden erfolgswirksam erfasst, mit der Ausnahme, dass Währungskursgewinne und -verluste aus konzerninternen Darlehen bei Vorliegen der Voraussetzungen gem. IAS 21 als Nettoinvestition in einen ausländischen Geschäftsbetrieb klassifiziert und erfolgsneutral im Eigenkapital erfasst werden.

Vermögenswerte und Schulden der Auslandsgesellschaften werden zum Bilanzstichtag unter Verwendung des Stichtagskurses (Stichtagskurs zum 31. Dezember 2018: 0,8969 GBP/EUR; Stichtagskurs zum 31. Dezember 2017: 0,8887 GBP/EUR) in Euro umgerechnet. Hierzu zählen auch jegliche im Zusammenhang mit dem Erwerb eines ausländischen Unternehmens entstehenden Geschäfts- oder Firmenwerte und jegliche am beizulegenden Zeitwert ausgerichteten Anpassungen der Buchwerte der Vermögenswerte und Schulden. Eigenkapitalbestandteile werden zu historischen Kursen zum Zeitpunkt der Erstkonsolidierung in Euro umgerechnet. Aufwendungen und Erträge werden unter Verwendung von Monatsdurchschnittskursen (Bandbreite in 2018 von 0,8720 GBP/EUR bis 0,8978 GBP/EUR; Bandbreite in 2017 von 0,8478 GBP/EUR bis 0,9121 GBP/EUR) in Euro umgerechnet. Die hieraus resultierenden Umrechnungsdifferenzen werden als separater Bestandteil des Eigenkapitals erfasst.

Bilanzierungs- und Bewertungsmethoden

Unternehmenszusammenschlüsse vor dem 1. Januar 2010

Unternehmenszusammenschlüsse werden nach der Erwerbsmethode bilanziert. Die Anschaffungskosten des Unternehmenszusammenschlusses umfassen sämtliche hingegebenen Gegenleistungen bewertet zum Zeitwert am Tag des Unternehmenszusammenschlusses. Die Anschaffungskosten umfassen auch die dem Erwerb direkt zurechenbaren Kosten sowie im Rahmen eines Erwerbsvorgangs entstandenen Schulden. Im

Rahmen eines Unternehmenszusammenschlusses identifizierbare Vermögenswerte, Schulden und Eventualverbindlichkeiten werden bei der Erstkonsolidierung mit ihrem beizulegenden Zeitwert zum Erwerbszeitpunkt bewertet.

Unternehmenszusammenschlüsse nach dem 1. Januar 2010 liegen nicht vor.

Immaterielle Vermögenswerte

Entgeltlich erworbene immaterielle Vermögenswerte werden zu Anschaffungskosten angesetzt. Sie werden entsprechend ihrer jeweiligen Nutzungsdauer planmäßig linear abgeschrieben und auf eine mögliche Wertminderung überprüft, sofern Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass der immaterielle Vermögenswert wertgemindert sein könnte. Für Software wird eine Nutzungsdauer zwischen drei und fünf Jahren zugrunde gelegt; Entwicklungs- und Vermarktungsrechte für Substanzen werden über die Laufzeit der zugrundeliegenden Patente abgeschrieben.

Sachanlagen

Sachanlagen werden zu Anschaffungs- oder Herstellungskosten, vermindert um kumulierte Abschreibungen, bilanziert. Die Abschreibung erfolgt linear über die erwartete Nutzungsdauer, die grundsätzlich zwischen drei und zwanzig Jahren liegt. Die Werthaltigkeit von Vermögenswerten wird immer dann überprüft, wenn Ereignisse eingetreten sind oder sich Verhältnisse geändert haben, die sich gegebenenfalls auf die Werthaltigkeit der Vermögenswerte ausgewirkt haben könnten. Die Werthaltigkeit von im Unternehmen verbleibenden und dort genutzten Vermögenswerten wird auf Basis eines Vergleichs zwischen dem Buchwert und dem höheren Wert aus Zeitwert abzüglich Verkaufskosten und Nutzungswert beurteilt. Wird bei einem Vermögenswert ein geringerer Wert als der Buchwert festgestellt, wird eine Abschreibung auf den höheren Wert aus Zeitwert abzüglich Verkaufskosten und Nutzungswert vorgenommen. Soweit die Gründe für zuvor erfasste Wertminderungen nicht mehr bestehen, werden diese Vermögenswerte zugeschrieben.

Geleaste Sachanlagen, die bestimmte, in IAS 17 „Leasingverhältnisse“ festgelegte Voraussetzungen erfüllen, werden aktiviert, und der Barwert der zu leistenden Leasingzahlungen wird als Verbindlichkeit bilanziert. Die Abschreibung der

aktivierten Leasinggegenstände erfolgt linear über die Laufzeit des Leasingvertrags.

Finanzielle Vermögenswerte

Marktübliche Käufe oder Verkäufe finanzieller Vermögenswerte werden am Handelstag erfasst, d. h. an dem Tag, an dem der Konzern die Verpflichtung zum Kauf oder Verkauf des Vermögenswertes eingegangen ist.

Finanzinstrumente

Der beizulegende Zeitwert von Finanzinstrumenten wird je nach Verfügbarkeit der relevanten Inputfaktoren auf Basis der drei Hierarchiestufen gemäß IFRS 13 bestimmt:

Stufe 1: Der beizulegende Zeitwert wird auf Basis von Marktpreisen an aktiven Märkten bestimmt.

Stufe 2: Der beizulegende Zeitwert wird auf Basis von Bewertungsmethoden ermittelt, die auf preisrelevanten Informationen beruhen.

Stufe 3: Der beizulegende Zeitwert wird auf Basis von Bewertungsmethoden ermittelt, die nicht auf aktuellen Marktinformationen beruhen.

Veränderungen des Zeitwertes werden erfolgswirksam erfasst.

Forderungen und sonstige Vermögenswerte

Die Bilanzierung der Forderungen aus Lieferungen und Leistungen sowie der sonstigen Vermögenswerte erfolgt zu fortgeführten Anschaffungskosten. Forderungen, die auf ausländische Währungen lauten, werden zum Stichtagskurs umgerechnet. Währungskursgewinne oder -verluste werden ergebniswirksam erfasst.

Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente

Die Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente beinhalten Kassenbestände, Bankguthaben und kurzfristige Einlagen mit einer ursprünglichen Restlaufzeit von weniger als drei Monaten. Die Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente werden zu fortgeführten Anschaffungskosten bewertet.

Eigenkapital

Die mit der Ausgabe von Eigenkapital direkt verbundenen Kosten werden nach Berücksichtigung eventueller Steuereffekte nicht als Aufwand in der Gewinn- und Verlustrechnung berücksichtigt, sondern unmittelbar vom zugegangenen Eigenkapital gekürzt.

Rückstellungen

Rückstellungen werden für gegenwärtige Verpflichtungen (rechtlich oder faktisch) gebildet, die ihren Ursprung in der Vergangenheit haben und hinsichtlich ihrer Fälligkeit und Höhe ungewiss sind, sofern es wahrscheinlich ist, dass diese Verpflichtungen durch einen Abfluss von Ressourcen, die einen wirtschaftlichen Nutzen darstellen, beglichen werden müssen und die Höhe der Verpflichtungen zuverlässig geschätzt werden kann. Rückstellungen, die eine längere Laufzeit als ein Jahr aufweisen, werden mit dem Barwert angesetzt.

Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen/

Sonstige Verbindlichkeiten

Die Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen und sonstigen Verbindlichkeiten sind zum Rückzahlungsbetrag bilanziert. Fremdwährungsverbindlichkeiten werden zum Stichtagskurs bewertet. Währungskursgewinne oder -verluste werden ergebniswirksam erfasst.

Passive Rechnungsabgrenzung

Im Rahmen von abgeschlossenen Auslizenzierungsverträgen erhaltene und nicht rückzahlbare Zahlungen werden in Abhängigkeit von der Vertragsgestaltung entweder direkt vereinnahmt oder als passive Rechnungsabgrenzung ausgewiesen und über den Zeitraum der zugrundeliegenden Leistungserbringung oder der voraussichtlichen Entwicklungsdauer des jeweiligen Produktes/der jeweiligen Indikation ertragswirksam vereinnahmt.

Umsatzerlöse

Umsatzerlöse des Geschäftsjahres werden berücksichtigt, wenn sie gemäß IFRS 15 realisiert sind. Erlöse sind realisiert, wenn durch Übertragung eines zugesagten Guts oder einer zugesagten Dienstleistung PAIONs Leistungsverpflichtung erfüllt ist.

Ein solcher Vermögenswert gilt dann als übertragen, wenn der Kunde die Verfügungsgewalt über ihn erlangt und somit über dessen Nutzung bestimmen und im Wesentlichen den verbleibenden Nutzen aus ihm ziehen kann. Dabei werden Leistungsverpflichtungen teilweise über einen bestimmten Zeitraum, andere wiederum zu einem bestimmten Zeitpunkt erfüllt.

Da PAION noch keine am Markt verfügbaren Produkte vertreibt, werden Umsatzerlöse im Wesentlichen durch den Verkauf oder die Auslizenzierung von Substanzen und Wirkstoffkandidaten generiert. Im Rahmen des Verkaufs oder der Auslizenzierung von Substanzen oder technologischem Wissen findet prozessual regelmäßig zunächst ein umfassender Daten- und Technologiezugang durch den Käufer oder Lizenznehmer statt. Je nach Strategie des Lizenznehmers werden daran anknüpfend weitere Leistungen wie die (Unterstützung bei der) Implementierung eines Produktionsprozesses, die Durchführung und der Abschluss klinischer Studien in anderen Regionen oder z. B. die Zurverfügungstellung von Marktzulassungsanträgen aus anderen Regionen vereinbart. Umsatzerlöse aus Leistungsverpflichtungen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erfüllt werden, werden zum Zeitpunkt der Erfüllung realisiert. Umsatzerlöse im Zusammenhang mit Leistungsverpflichtungen, die über einen Zeitraum erbracht werden, Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten und/oder -meilensteine umfassen und deren erfolgreichen Abschluss PAION schuldet, werden aufgrund der der Entwicklung medizinischer und pharmazeutischer Produkte inhärenten hohen Risikos erst dann realisiert, wenn aufgrund der vertraglichen Regelungen die zu erbringenden Leistungsmerkmale in der jeweiligen Periode auch vollständig erfüllt wurden. Umsatzerlöse im Zusammenhang mit Leistungsverpflichtungen, die über einen Zeitraum erbracht werden, quantifizierbar sind und bei denen PAION keinen Erfolg schuldet, werden gemäß des Fertigstellungsgrads zum Ende der jeweiligen Berichtsperiode erfasst.

Für die Bemessung der jeweiligen Höhe der zu realisierenden Umsatzerlöse werden die vertraglichen Vereinbarungen, die Komplexität und Spezifität der Leistung, die potentiellen Kosten für den Lizenznehmer/Käufer bei möglicher Alternativbeschaffung, die (aufgelaufenen) Kosten sowie die Höhe der Umsatzerlöse vergleichbarer Transaktionen herangezogen.

Aufwendungen für Forschung und Entwicklung

Forschungsaufwendungen werden in der Periode, in der sie anfallen, als Aufwand erfasst. Entwicklungsaufwendungen sind gemäß IAS 38 „Immaterielle Vermögenswerte“ in Abhängigkeit vom möglichen Ausgang der Entwicklungsaktivitäten und bei kumulativem Vorliegen bestimmter Voraussetzungen zu aktivieren. Diese Voraussetzungen sind derzeit nicht gegeben, sodass alle Entwicklungsaufwendungen in der Periode, in der sie anfallen, ebenfalls als Aufwand erfasst werden.

Zinserträge/-aufwendungen

Zinserträge/-aufwendungen werden in der Periode erfasst, in der sie angefallen sind. Notwendige Abgrenzungen werden anhand der Effektivzinsmethode ermittelt.

Steuern vom Einkommen und vom Ertrag/Latente Steuern

Latente Steuern werden entsprechend IAS 12 „Ertragsteuern“ bilanziert. Latente Steuern werden unter Berücksichtigung der bereits rechtskräftig beschlossenen zukünftigen Steuersätze auf Basis temporärer Unterschiede zwischen den IFRS- und Steuerbilanzansätzen der Vermögenswerte und Schulden gebildet. Die Auswirkungen einer rechtskräftigen Änderung der Steuersätze auf den Bilanzansatz latenter Steuern werden in dem Jahr erfasst, in dem die Änderung rechtskräftig beschlossen wird. Darüber hinaus werden auch latente Steuern auf Verlustvorträge angesetzt. Ein Ansatz unterbleibt, sofern ein latenter Steueranspruch wahrscheinlich ganz oder teilweise nicht werthaltig sein könnte. Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten durch die britischen Finanzbehörden werden unter den Steuern vom Einkommen und Ertrag ausgewiesen.

Aktienbasierte Vergütungstransaktionen

Aktioptionen (aktienbasierte Vergütungsinstrumente mit Ausgleich durch Eigenkapitalinstrumente) werden zum Zeitpunkt der Gewährung mit dem beizulegenden Zeitwert bewertet. Der beizulegende Zeitwert der Verpflichtung wird über den Erdienungszeitraum als Personalaufwand und gleichzeitig als Erhöhung des Eigenkapitals erfasst. Der beizulegende Zeitwert wird mit international anerkannten Bewertungsverfahren (Black/Scholes) ermittelt.

Erläuterungen zur Konzernbilanz

(I) Immaterielle Vermögenswerte

Die immateriellen Vermögenswerte entwickelten sich wie folgt:

EUR	Gewerbliche Schutzrechte und ähnliche Rechte und Werte
Anschaffungskosten	
01.01.2017	13.154.198,54
Zugänge	22.318,63
Abgänge	958,71
Umbuchungen	0,00
Währungsänderungen	-484.835,31
31.12.2017	12.690.723,15
Zugänge	12.164,83
Abgänge	0,00
Umbuchungen	0,00
Währungsänderungen	-113.494,43
31.12.2018	12.589.393,55
Kumulierte Abschreibungen und Wertminderungen	
01.01.2017	10.466.343,07
Zugänge	199.005,12
Abgänge	958,71
Währungsänderungen	-388.536,88
31.12.2017	10.275.852,60
Zugänge	195.428,46
Abgänge	0,00
Währungsänderungen	-94.364,31
31.12.2018	10.376.916,75
Buchwerte 31.12.2017	2.414.870,55
Buchwerte 31.12.2018	2.212.476,80

Die immateriellen Vermögenswerte beinhalten im Wesentlichen das Entwicklungsprojekt Remimazolam (TEUR 2.159; 31. Dezember 2017: TEUR 2.353). Dieses wird über die erwartete wirtschaftliche Nutzungsdauer bis Mitte 2031 abgeschrieben, die auf zukunftsbezogenen Annahmen zum Zeitpunkt der erwarteten Marktzulassung und dem Patentschutz basiert.

Die Abschreibungen auf die immateriellen Vermögenswerte betreffen im Wesentlichen Remimazolam und werden während der Entwicklungszeit in den Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen erfasst. Ein geringer Teil der Abschreibungen auf immaterielle Vermögenswerte betrifft Software und wird teilweise in den Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen sowie teilweise in den allgemeinen Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen erfasst.

(2) Sachanlagen

Die Sachanlagen entwickelten sich wie folgt:

EUR	Technische Anlagen und Maschinen	Andere Anlagen, Betriebs- und Geschäftsausstattung	Summe
Anschaffungskosten			
01.01.2017	175.088,79	813.210,39	988.299,18
Zugänge	2.662,54	0,00	2.662,54
Abgänge	4.820,42	12.672,78	17.493,20
Umbuchungen	0,00	0,00	0,00
Währungsänderungen	-345,32	-9.453,71	-9.799,03
31.12.2017	172.585,59	791.083,90	963.669,49
Zugänge	0,00	903,50	903,50
Abgänge	0,00	0,00	0,00
Umbuchungen	0,00	0,00	0,00
Währungsänderungen	0,00	-2.213,32	-2.213,32
31.12.2018	172.585,59	789.774,08	962.359,67
Kumulierte Abschreibungen und Wertminderungen			
01.01.2017	151.158,95	669.929,92	821.088,87
Zugänge	9.537,02	37.535,34	47.072,36
Abgänge	1.688,78	11.505,00	13.193,78
Währungsänderungen	-86,45	-4.893,52	-4.979,97
31.12.2017	158.920,74	691.066,74	849.987,48
Zugänge	5.090,06	35.504,37	40.594,43
Abgänge	0,00	0,00	0,00
Währungsänderungen	0,00	-1.792,08	-1.792,08
31.12.2018	164.010,80	724.779,03	888.789,83
Buchwerte 31.12.2017	13.664,85	100.017,16	113.682,01
Buchwerte 31.12.2018	8.574,79	64.995,05	73.569,84

(3) Forderungen aus Lieferungen und Leistungen

Die Forderungen aus Lieferungen und Leistungen resultieren in Höhe von TEUR 1.000 aus der mit Mundipharma abgeschlossenen Remimazolam-Lizenzvereinbarung für Japan sowie in Höhe von TEUR 500 aus der mit Hana Pharm für Südkorea bestehenden Remimazolam-Lizenzvereinbarung.

(4) Aktiver Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte

Der aktive Rechnungsabgrenzungsposten und die sonstigen Vermögenswerte beinhalten im Wesentlichen Erstattungsansprüche gegenüber den britischen Steuerbehörden aus der Förderung von Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten (TEUR 2.481, Vorjahr: TEUR 3.749), Erstattungsansprüche aus Weiterbelastungen an Lizenznehmer (TEUR 304; Vorjahr: TEUR 53), Rechnungsabgrenzungen für vorausbezahlte Forschungs- und Entwicklungsdienstleistungen für Remimazolam (TEUR 221; Vorjahr: TEUR 409), Rechnungsabgrenzungen für vorausgezahlte Versicherungsbeiträge, Mieten und sonstige Vorauszahlungen (TEUR 155, Vorjahr: TEUR 101) sowie Umsatzsteuererstattungsansprüche (TEUR 81, Vorjahr: TEUR 129).

(5) Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente

Die Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente setzen sich wie folgt zusammen:

	31.12.2018 TEUR	31.12.2017 TEUR
Kurzfristige Einlagen	0	619
Bankguthaben und Kassenbestand	17.227	24.220
	17.227	24.839

Bankguthaben werden mit variablen Zinssätzen für täglich kündbare Guthaben verzinst. Kurzfristige Einlagen erfolgen für

unterschiedliche Zeiträume von bis zu drei Monaten. Diese werden mit den jeweils gültigen Zinssätzen für kurzfristige Einlagen verzinst.

(6) Eigenkapital

Das Grundkapital beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 63.858.143,00 (Vorjahr: EUR 61.120.046,00) und ist eingeteilt in 63.858.143 Aktien ohne Nennbetrag (Stückaktien) (Vorjahr: 61.120.046 Aktien). Die Erhöhung des Grundkapitals um insgesamt EUR 2.738.097,00 im Berichtsjahr resultiert in Höhe von EUR 2.600.000,00 aus einer im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts sowie in Höhe von EUR 138.097,00 aus der Ausübung von Aktienoptionen. Details sind den folgenden Erläuterungen zu entnehmen.

Die Kapitalrücklage beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 138.730.764,25 (Vorjahr: EUR 135.854.744,31) und enthält das Agio aus der Ausgabe von Aktien und über die Unverfallbarkeitsfrist erfolgte Aufwandszuführungen in Höhe des beizulegenden Werts ausgegebener Aktienoptionen.

Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 23. Mai 2018 ist der Vorstand ermächtigt, in der Zeit bis zum 22. Mai 2023 das Grundkapital mit Zustimmung des Aufsichtsrats einmalig oder mehrfach um bis zu insgesamt EUR 30.560.023,00 durch Ausgabe von bis zu 30.560.023 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien gegen Bar- oder Sacheinlagen zu erhöhen (Genehmigtes Kapital 2018). Darüber hinaus ist der Vorstand ermächtigt worden, aus dem Genehmigten Kapital 2018 bis zu EUR 6.112.004,00 unter Ausschluss des Bezugsrechts für Barkapitalerhöhungen zu nutzen. Das noch verfügbare Genehmigte Kapital 2017 in Höhe von EUR 26.273.543,00 wurde aufgehoben.

Am 21. Juni 2018 hat der Vorstand mit Zustimmung des Aufsichtsrats beschlossen, im Rahmen der erteilten Ermächtigung der Hauptversammlung 2.600.000 auf den Inhaber lautende Stückaktien gegen Bareinlage unter Ausschluss des Bezugsrechts für die Altaktionäre an einen französischen institutionellen Investor auszugeben. Die neuen Aktien wurden zu einem Preis von EUR 2,00 ausgegeben. Die

Kapitalerhöhung führte zu einem Bruttomittelzufluss von EUR 5,2 Mio. Das Grundkapital der Gesellschaft wurde hierdurch von EUR 61.127.526,00 um EUR 2.600.000,00 auf EUR 63.727.526,00 durch Ausgabe von 2.600.000 neuen Aktien erhöht. Die Eintragung der Kapitalerhöhung im Handelsregister erfolgte am 25. Juni 2018. Das Genehmigte Kapital 2018 verringerte sich durch diese Kapitalmaßnahme um EUR 2.600.000,00 und beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 27.960.023,00.

Ferner wurde der Vorstand durch Hauptversammlungsbeschluss vom 23. Mai 2018 ermächtigt, bis zum 22. Mai 2023 einmalig oder mehrmals auf den Inhaber und/oder auf den Namen lautende Wandel-, Optionsschuldverschreibungen, Genussrechte und/oder Gewinnschuldverschreibungen im Gesamtbetrag von bis zu EUR 125.000.000,00 mit oder ohne Laufzeitbegrenzung zu begeben und den Inhabern bzw. Gläubigern von Schuldverschreibungen Wandlungs- bzw. Optionsrechte auf neue Aktien der PAION AG mit einem anteiligen Betrag des Grundkapitals von bis zu insgesamt EUR 26.200.000,00 zu gewähren (Bedingtes Kapital 2018 I). Darüber hinaus ist der Vorstand ermächtigt worden, aus dem Bedingten Kapital 2018 I bis zu EUR 6.112.004,00 unter Ausschluss des Bezugsrechts für Schuldverschreibungen mit Wandlungs- oder Optionsrechten bzw. Wandlungs- oder Optionspflichten gegen Barleistung zu nutzen. Das Bedingte Kapital 2017 in Höhe von EUR 26.200.000,00 wurde aufgehoben.

In der Hauptversammlung am 5. Mai 2008 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 815.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 815.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2008 I). In der Hauptversammlung am 19. Mai 2010 wurde beschlossen, das Bedingte Kapital 2008 I auf EUR 760.235,00 anzupassen. Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2008 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2008 sind zum 31. Dezember 2018 noch 205.250 Aktienoptionen an amtierende und ehemalige Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Bisher wurden 479.142

Aktienoptionen ausgeübt; davon 138.097 im Geschäftsjahr 2018. Die Ausübungen führten im Berichtsjahr zu einem Mittelzufluss von EUR 174.002,22. Zum 31. Dezember 2018 beträgt das Bedingte Kapital 2008 I EUR 281.093,00.

In der Hauptversammlung am 19. Mai 2010 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 720.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 720.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2010 I). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2010 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2010 sind zum 31. Dezember 2018 696.626 Aktienoptionen an amtierende und ehemalige Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Eine Ausübung der Aktienoptionen ist bisher noch nicht erfolgt.

In der Hauptversammlung am 21. Mai 2014 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 740.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 740.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2014). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2014 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2014 sind zum 31. Dezember 2018 533.885 Aktienoptionen an ehemalige und amtierende Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Eine Ausübung der Aktienoptionen ist bisher noch nicht erfolgt.

In der Hauptversammlung am 25. Mai 2016 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 840.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 840.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2016). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2016 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2016 sind zum 31. Dezember 2018 701.185 Aktienoptionen an Vorstände

und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Eine Ausübung der Aktienoptionen ist bisher noch nicht erfolgt.

In der Hauptversammlung am 23. Mai 2018 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 900.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 900.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2018 II). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2018 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Aus dem Aktienoptionsprogramm 2018 sind zum 31. Dezember 2018 noch keine Aktienoptionen ausgegeben.

Die Rücklage aus Währungsumrechnung beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR -712.030,72 (Vorjahr: EUR -630.192,60). Davon betreffen TEUR 7.523 kumulierte Währungskursgewinne (zum 31. Dezember 2017 kumulierte

Währungskursgewinne von TEUR 8.017) aus der Umrechnung der Abschlüsse der britischen Tochtergesellschaften von GBP in EUR, TEUR -6.319 (zum 31. Dezember 2017: kumulierte Währungskursverluste von TEUR 0) kumulierte Währungskursverluste aus unterjährig in Anteile an der jeweiligen Gesellschaft umgewandelten (Teilen der) von der PAION AG den britischen Tochtergesellschaften gewährten Darlehen sowie TEUR -1.916 kumulierte Währungskursverluste (zum 31. Dezember 2017: kumulierte Währungskursverluste von TEUR -8.647) auf das Darlehen der PAION AG an die britische Tochtergesellschaft PAION UK Ltd (der Vorjahressaldo enthielt darüber hinaus kumulierte Währungskursverluste in Höhe von TEUR -285 aus dem der britischen Tochtergesellschaft PAION Holdings UK Ltd von der PAION AG gewährten Darlehen). Das der PAION UK Ltd gewährte Darlehen beläuft sich zum 31. Dezember 2018 auf TEUR 22.434 (im Vorjahr beliefen sich die den britischen Tochtergesellschaften gewährten Darlehen auf TEUR 89.461).

(7) Rückstellungen

Die Rückstellungen haben sich wie folgt entwickelt:

Angaben in TEUR	Prämien/Boni	Steuern	Übrige	Summe
31.12.2016	309	18	228	555
Inanspruchnahme	270	18	0	288
Zuführung	258	0	0	258
Auflösung	1	0	127	128
Währungskursänderungen	-1	0	-5	-6
31.12.2017	295	0	96	391
Inanspruchnahme	252	0	0	252
Zuführung	497	0	0	497
Auflösung	6	0	0	6
Währungskursänderungen	0	0	0	0
31.12.2018	534	0	96	630

(8) Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen

Die Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen belaufen sich zum 31. Dezember 2018 auf TEUR 2.218 (Vorjahr: TEUR 5.921). Diese Verbindlichkeiten sind nicht verzinslich und haben in der Regel eine Fälligkeit von 30 Tagen nach Rechnungsstellung. Bei zum Stichtag abgegrenzten Verbindlichkeiten kann die Fälligkeit je nach Datum der Rechnungsstellung später als 30 Tage nach dem Stichtag liegen.

(9) Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten

Die sonstigen kurzfristigen Verbindlichkeiten beinhalten folgende Positionen:

	31.12.2018 TEUR	31.12.2017 TEUR
Rückerstattungsverbindlichkeiten	250	0
Lohnsteuer	220	172
Urlaubsansprüche	93	100
Aufsichtsratsvergütung	55	34
Sonstige	36	19
	654	325

Erläuterungen zur Konzerngesamtergebnisrechnung

(10) Umsatzerlöse

Die Umsatzerlöse im Berichtsjahr belaufen sich auf TEUR 2.766 und resultieren in Höhe von TEUR 1.963 aus der Remimazolam-Lizenzvereinbarung mit Mundipharma, davon TEUR 1.000 aus der Einreichung des Marktzulassungsantrags in Japan und weitere TEUR 963 aus der Realisierung des verbliebenen Teils der im Januar 2018 erhaltenen Upfrontzahlung von TEUR 1.000. Darüber hinaus entfallen TEUR 500 auf die Remimazolam-Lizenzvereinbarung mit Hana Pharm, die aus der Einreichung des Marktzulassungsantrags in Japan resultieren, sowie weitere TEUR 250 auf den Remimazolam-Lizenzvertrag mit Yichang Humanwell, die aus der Einreichung des

Marktzulassungsantrags in China resultieren. Die Umsatzerlöse im Vorjahr entfielen vornehmlich auf die Remimazolam-Lizenzvereinbarung mit Cosmo Pharmaceuticals (Cosmo).

Aufgliederung von Erlösen

Die Umsatzerlöse im Berichtsjahr resultieren nahezu ausschließlich aus Gegenleistungen von (Remimazolam)-Lizenznehmern für Daten-, Technologie- und Know-how-Transfers sowie für die Erreichung von (Entwicklungs-)Meilensteinen, deren Lizenzen jeweils Rechte (etwa zur Entwicklung und Vermarktung) in bestimmten geographischen Regionen gewähren. In der folgenden Übersicht sind die Umsatzerlöse des Berichtsjahres daher nach geographischen Regionen aufgegliedert. Umsatzerlöse werden dann einer bestimmten Region zugeordnet, wenn sie aus Verträgen mit Lizenznehmern für die jeweilige Region resultieren.

Umsatzerlöse nach Regionen:

Japan: TEUR 1.963

China: TEUR 269

Südkorea: TEUR 500

Sonstige/weltweit: TEUR 34

Vertragssalden und Leistungsverpflichtungen

Die Vertragssalden zu Beginn und Ende des Berichtsjahres stellen sich wie folgt dar:

	01.01.2018 TEUR	31.12.2018 TEUR
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	37	1.500
Rückerstattungsverbindlichkeiten	0	250
Passiver Rechnungsabgrenzungsposten	19	0

Im Berichtsjahr wurden Umsatzerlöse in Höhe von TEUR 19 aus zum Vorjahresstichtag als passiver Rechnungsabgrenzungsposten bilanzierten (Teilen von) Gegenleistungen realisiert. Im Berichtsjahr wurden Umsatzerlöse in Höhe von TEUR 982

aus teilweise in Vorjahren erfüllten Leistungsverpflichtungen erfasst; der im Berichtsjahr realisierte Teil umfasst nur die im Berichtsjahr erbrachten Leistungen.

Als Specialty-Pharma-Konzern entwickelt PAION neue Produktkandidaten in der Anästhesie mit dem Ziel, diese auszulizenzieren und in ausgewählten Märkten selbst zu vertreiben. Die typischerweise im Rahmen der Auslizenzierung von Produktkandidaten und des Abschlusses von Lizenzvereinbarungen erbrachten Leistungen umfassen neben der Gewährung der Lizenz zur Entwicklung und Vermarktung regelmäßig umfassende Daten-, Technologie-, Prozess- und/oder Know-how-Transfers, Entwicklungsleistungen, die Erreichung (regulatorischer) Meilensteine und die Zurverfügungstellung von Marktzulassungsdossiers aus anderen Regionen.

PAION generiert auf Basis des Entwicklungsstands seines derzeit einzigen Produktkandidaten Remimazolam, der bis dato noch keine Medikamentenzulassung erhalten hat, noch keine nachhaltigen Umsatzerlöse in Form verkaufsabhängiger Lizenzgebühren (sog. Royalties). Im Rahmen des Abschlusses von Lizenzvereinbarungen stehen vor der etwaigen (zukünftigen) Vereinnahmung von Royalties bei Vermarktung von Remimazolam zumeist Upfrontzahlungen zu Beginn des Vertrags, die regelmäßig einen umfassenden Daten-, Technologie-, Prozess- und/oder Know-how-Transfer als typischerweise erste Leistungsverpflichtung im Rahmen eines Lizenzvertrags vergüten. Die Leistungserbringung kann je nach Vertrag entweder zu einem Zeitpunkt oder über einen Zeitraum hinweg erfolgen. Bei Erbringung der Leistung zu einem Zeitpunkt erfolgt die Zahlung regelmäßig kurz vor der Leistungserbringung oder fällt zeitlich eng mit ihr zusammen. Im Falle der Leistungserbringung über einen Zeitraum hinweg erfolgt die Zahlung meist vor vollständiger Leistungserbringung und es wird ein passiver Rechnungsabgrenzungsposten für den noch nicht als Umsatz zu realisierenden Teil der Gegenleistung erfasst, der dann über den Zeitraum der Leistungserbringung als Umsatzerlös realisiert wird. Die Umsatzrealisierung erfolgt in diesem Fall regelmäßig rätierlich über den entweder vertraglich festgelegten oder sich durch die (geplanten) Entwicklungsschritte ergebenden Zeitraum.

Zeitlich darauffolgend enthalten die abgeschlossenen Lizenzverträge regelmäßig Gegenleistungen, die an die Erreichung bestimmter (Entwicklungs-)Meilensteine geknüpft sind

(siehe oben). Diese können entweder eine von PAION zu erbringende Entwicklungsleistung bzw. einen Entwicklungserfolg oder die Lizenz selbst vergüten. Aufgrund des hohen Risikos des Misserfolgs bei der Medikamentenentwicklung werden die zugrundeliegenden Umsatzerlöse erst bei vollständigem und erfolgreichem Abschluss der definierten Meilensteine realisiert. Während des Zeitraums der Leistungserbringung werden daher keine Vertragsvermögenswerte oder -verbindlichkeiten bilanziert. Bei Erfüllung des Meilensteins wird der Umsatzerlös unter gleichzeitiger Erfassung einer Forderung aus Lieferungen und Leistungen erfasst. Die Realisierung dieser Meilensteine steht in engem zeitlichen Kontext mit der dafür vom Lizenznehmer zu erbringenden Gegenleistung.

Das Zahlungsziel beträgt regelmäßig 30 Tage entweder nach Erfüllung der Leistung bei Meilensteinen oder nach Vertragsunterschrift im Falle von Upfrontzahlungen. Aus dem Lizenzvertrag mit Yichang Humanwell besteht eine potentielle Rückzahlungsverpflichtung in Höhe von TEUR 1.500 (siehe auch die Erläuterungen zu den Eventualverbindlichkeiten). In diesem Zusammenhang besteht darüber hinaus eine potentielle Rückerstattungsverbindlichkeit in Höhe von TEUR 250, die (ggf. teilweise) mit künftigen Lizenzgebühren verrechnet werden kann. Die Lizenzverträge umfassen regelmäßig keine Garantien und sehen neben den gemäß Vertrag geschuldeten Leistungen, die jedoch nicht nur die reine Erbringung von Leistungen, sondern auch das erfolgreiche Resultat der Erbringung von (Entwicklungs-)Leistungen, etwa den erfolgreichen Abschluss von Studien unter Erreichung der im Vorfeld definierten primären und sekundären Endpunkte, umfassen können, einem regelmäßigen Datenaustausch mit den Lizenznehmern sowie ggf. Unterstützung der Lizenznehmer bei ihren regulatorischen und Entwicklungsaktivitäten keine weiteren wesentlichen Pflichten vor.

Zum 31. Dezember 2018 beläuft sich der (teilweise) unerfüllten Leistungsverpflichtungen zugeordnete Transaktionspreis über alle bestehenden Lizenzverträge auf TEUR 0. Die zum 31. Dezember 2018 bestehenden Leistungsverpflichtungen beziehen sich vollständig auf variable Gegenleistungen, die aufgrund des hohen Risikos der pharmazeutischen Entwicklung im Sinne von IFRS 15.56 begrenzt sind und daher nicht mit in den Transaktionspreis einbezogen wurden.

Die wesentlichen Änderungen von Vertragssalden in der Berichtsperiode entfallen auf den Anstieg der Forderungen aus Lieferungen und Leistungen. Diese resultieren zum 31. Dezember 2018 aus der Einreichung des Marktzulassungsdossiers in Japan. Darüber hinaus wurde im Berichtsjahr eine zum Stichtag bestehende Rückzahlungsverbindlichkeit in Höhe von TEUR 250 bilanziert, die aus der vom Lizenznehmer Yichang Humanwell erhaltenen Meilensteinzahlung im Zusammenhang mit der Einreichung des Zulassungsdossiers in China resultiert und an den Lizenznehmer zurückzuzahlen ist (und (ggf. teilweise) gegen zukünftige Lizenzgebühren verrechnet werden würde), sofern innerhalb eines bestimmten Zeitraums die Vermarktung eines konkurrierenden Remimazolam-Produkts in China erfolgt.

Signifikante Ermessensentscheidungen

Jede Leistungsverpflichtung wird individuell in Hinblick auf den Zeitpunkt oder den Zeitraum der Erfüllung analysiert. Im Falle der Erfüllung von Leistungsverpflichtungen über einen Zeitraum wird als Methode zur Umsatzrealisierung regelmäßig auf Output-Methoden zurückgegriffen. Im Fall von Daten-, Technologie-, Prozess- und/oder Know-how-Transfers ist hier typischerweise ein Enddatum definiert, bis zu dem die Umsatzerlöse ratierlich linear realisiert werden, oder aber die Umsatzrealisierung erfolgt anderenfalls über den sich durch die (geplanten) Entwicklungsschritte ergebenden Zeitraum. Diese Methoden stellen aufgrund der objektiven Überprüfbarkeit sowohl für Lizenzgeber als auch für Lizenznehmer ein zutreffendes Bild der Übertragungen der Leistungen dar. Bei Leistungen, deren erfolgreiche Erbringung vertraglich die Erreichung definierter Meilensteine erfordert, werden die Umsatzerlöse trotz der Leistungserbringung über einen Zeitraum hinweg erst zum Zeitpunkt der vollständigen Erreichung des jeweiligen definierten Meilensteins realisiert, da die variablen Gegenleistungen im Sinne von IFRS 15.56 begrenzt sind. Da bis zur tatsächlichen Erreichung von Meilensteinen aufgrund des hohen Risikos der pharmazeutischen Entwicklung nicht feststeht, ob die Meilensteine erreicht werden können oder nicht, stellt die tatsächliche Erreichung der Meilensteine die beste Messmethode zur Umsatzrealisierung dar.

Leistungsverpflichtungen, die zu einem Zeitpunkt erfüllt werden, bestehen regelmäßig einerseits im Rahmen von Daten-, Technologie-, Prozess- und/oder Know-how-Transfers und andererseits im Rahmen der Gewährung von Lizenzen mit Recht zur Nutzung. Im Falle der Erfüllung der Leistungsverpflichtungen aus Daten-, Technologie-, Prozess- und/oder Know-how-Transfers zu einem Zeitpunkt wird dieser Zeitpunkt regelmäßig vertraglich definiert und nach entsprechender Übertragung von beiden Vertragspartnern schriftlich bestätigt, sodass der Übergang der Verfügungsgewalt eindeutig bestimmt werden kann. Im Fall der Gewährung von Lizenzen mit Recht zur Nutzung gemäß IFRS 15.B56b) gilt die Lizenz regelmäßig zum Zeitpunkt des Vertragsschlusses als erteilt und die Verfügungsgewalt somit als übergegangen.

Zur Bestimmung des Transaktionspreises eines Vertrags werden zunächst alle potentiellen Zahlungen aus einem Vertrag analysiert und in die Berechnung eines potentiellen Transaktionspreises mit einbezogen. Dann werden variable Gegenleistungen hinsichtlich einer potentiellen Begrenzung gemäß IFRS 15.56 ff. untersucht. Dies führt regelmäßig dazu, dass insbesondere variable Gegenleistungen aus der Erreichung von (Entwicklungs-)Meilensteinen und umsatzabhängige Royalties nicht mit in den Transaktionspreis einbezogen werden. Dabei wird jede variable Gegenleistung einzeln analysiert und bewertet unter Berücksichtigung der spezifischen vertraglichen Gegebenheiten und der Bedingungen, deren Erfüllung dem Erhalt der jeweiligen variablen Gegenleistung zugrundeliegt. Dabei wird insbesondere auch das Hochrisikoumfeld der pharmazeutischen Industrie berücksichtigt. Die den einzelnen Leistungen gegenüberstehenden Gegenleistungen werden im Rahmen der Verträge, die je nach Region höchst individuell verhandelt werden, stets bereits im Rahmen der vertraglich definierten Zahlungen abgebildet, die an diese Leistungen geknüpft sind. Der Transaktionspreis beinhaltet bei Vertragsschluss regelmäßig nur die erste Zahlung, die meist an einen Daten-, Technologie-, Prozess- und/oder Know-how-Transfer geknüpft ist, dem der Transaktionspreis folglich auch zugeordnet wird. Sobald Leistungen durch Erreichung bestimmter Entwicklungsschritte oder Meilensteine erbracht sind und dadurch variable Gegenleistungen nicht mehr begrenzt sind, erhöht sich der

Gesamttransaktionspreis um die nicht mehr begrenzte variable Gegenleistung. Dieser Anstieg des Transaktionspreises wird der der variablen Gegenleistung zugrundeliegenden (Entwicklungs-)Leistung (in der Regel die Erreichung eines Meilensteins) zugeordnet.

Rücknahme-, Erstattungs- und ähnliche Verpflichtungen werden individuell auf Basis der spezifischen Verträge bewertet und erfordern auf Basis der aktuellen Verträge keine Schätzungen.

Aktivierete Kosten bei Vertragserfüllung oder -anbahnung und praktische Behelfe

Da bei der Vertragsanbahnung regelmäßig keine Kosten anfallen, die nur bei Vertragsabschluss entstehen, ist bisher keine Aktivierung zusätzlicher Kosten bei Anbahnung von Verträgen erfolgt.

Im Rahmen der Erstanwendung von IFRS 15 findet rückwirkend die kumulative Methode gemäß IFRS 15.C3b) in Verbindung mit IFRS 15.C7 und IFRS 15.C8 Anwendung. Da sich keine Umstellungseffekte ergeben, entfallen entsprechende Angaben gemäß IFRS 15.C8.

(II) Sonstige Erträge (Aufwendungen), saldiert

Die sonstigen Erträge (Aufwendungen) des Geschäftsjahres enthalten Erträge aus Weiterbelastungen an Lizenznehmer in Höhe von TEUR 417 (Vorjahr: TEUR 56).

(I2) Finanzertrag

Der Finanzertrag setzt sich wie folgt zusammen:

	2018 TEUR	2017 TEUR
Zinserträge auf Basis fortgeführter Anschaffungskosten (Bankguthaben und kurzfristige Einlagen)	6	20
	6	20

(I3) Steuern vom Einkommen und vom Ertrag/ Latente Steuern

Zum 31. Dezember 2018 belaufen sich die steuerlichen Verlustvorträge der PAION Deutschland-Gruppe (PAION AG und PAION Deutschland GmbH) auf rund EUR 79 Mio. (Vorjahr: EUR 80 Mio.). Aufgrund der derzeitigen deutschen Steuergesetzgebung können diese Verlustvorträge ohne zeitliche Begrenzung vorgetragen und entsprechend den steuerlichen Rahmenbedingungen (z. B. Mindestversteuerung) zur Verrechnung mit künftigen Gewinnen genutzt werden.

Die bei den britischen Tochtergesellschaften bestehenden steuerlichen Verlustvorträge belaufen sich zum 31. Dezember 2018 auf GBP 111 Mio. (entspricht zum Stichtagskurs: EUR 124 Mio.). Im Vorjahr beliefen sich diese auf GBP 108 Mio. bzw. EUR 121 Mio. Diese können aufgrund der derzeitigen britischen Steuergesetzgebung ohne zeitliche Begrenzung vorgetragen und entsprechend den steuerlichen Rahmenbedingungen (z. B. Mindestversteuerung) zum Großteil zur Verrechnung mit künftigen Gewinnen genutzt werden.

Insgesamt betragen die Verlustvorträge der Gruppe EUR 202 Mio. (Vorjahr: EUR 201 Mio.). Hierauf wurden zum Bilanzstichtag für einen Teilbetrag von EUR 200 Mio. (Vorjahr: EUR 198 Mio.) keine aktiven latenten Steuern angesetzt.

Der zusammengefasste deutsche Ertragsteuersatz beträgt 32,45 % und resultiert aus dem Körperschaftsteuersatz

von 15,0 %, dem Solidaritätszuschlag, der in Höhe von 5,5 % auf die Körperschaftsteuer erhoben wird, sowie der Gewerbeertragsteuer in Höhe von 16,625 %. Der Ertragsteuersatz in Großbritannien beträgt 19 % und verringert sich ab dem 01. April 2020 auf 17 %. Der erwartete Konzernsteuersatz beträgt 30 %.

Im Rahmen der Kaufpreisallokation der in 2008 erworbenen PAION UK-Gruppe wurden immaterielle Vermögenswerte in Höhe von TEUR 13.844 aktiviert. Aus dem Ansatz dieser Entwicklungsprojekte ergaben sich in Höhe des damals gültigen britischen Ertragsteuersatzes von 28 % passive latente Steuern in Höhe von TEUR 3.876. Diesen standen in gleicher Höhe aktive latente Steuern auf Verlustvorträge gegenüber. Die aktiven und passiven latenten Steuern werden entsprechend der planmäßigen Abschreibung der Entwicklungsprojekte aufgelöst. Sowohl in der Bilanz als auch in der Gesamtergebnisrechnung erfolgt eine Nettodarstellung der latenten Steuern. Die aktiven und passiven latenten Steuern betragen zum Bilanzstichtag jeweils nach Währungsumrechnung TEUR 367 (Vorjahr: TEUR 447); diese betreffen den immateriellen Vermögenswert Remimazolam (passive latente Steuern) sowie die in gleicher Höhe gebildeten latenten Steuern auf Verlustvorträge (aktive latente Steuern).

Bei Anwendung des aktuell geltenden zusammengefassten deutschen Ertragsteuersatzes würden sich für die steuerlichen Verlustvorträge in Deutschland zum 31. Dezember 2018 aktive latente Steuern in Höhe von EUR 26 Mio. (Vorjahr: EUR 26 Mio.) ergeben. Auf Basis des künftig in Großbritannien geltenden Ertragsteuersatzes von 17 % würden sich für die nicht genutzten Verlustvorträge in Großbritannien zum 31. Dezember 2018 aktive latente Steuern in Höhe von GBP 19 Mio. (entspricht zum Stichtagskurs: EUR 21 Mio.) ergeben. Diese beliefen sich im Vorjahr auf Basis des noch geltenden Ertragsteuersatzes von 19 % in Großbritannien auf GBP 20 Mio. bzw. EUR 23 Mio. Vermögensunterschiede zwischen dem steuerlichen Ansatz und dem Wertansatz nach IFRS würden zum 31. Dezember 2018 saldiert zu aktiven latenten Steuern in Höhe von TEUR 240 (Vorjahr: TEUR 28) führen, davon TEUR 0 (Vorjahr: TEUR 0) in Deutschland und TEUR 240 (Vorjahr: TEUR 28) in Großbritannien. Die dargestellten Vermögensunterschiede betreffen im Wesentlichen Anlagevermögen und Rückstellungen. Die aktiven

latenten Steuern würden so insgesamt EUR 47 Mio. (Vorjahr: EUR 49 Mio.) betragen.

Im Geschäftsjahr haben die PAION AG und die PAION Deutschland GmbH einen (niedrigen) Gewinn ausgewiesen; die anderen Gesellschaften der PAION-Gruppe haben Verluste ausgewiesen. In den nächsten Jahren wird mit weiteren Verlusten gerechnet, sodass bis zum potentiellen Erhalt der Marktzulassung und der erfolgreichen Vermarktung von Remimazolam die Realisierbarkeit der vorstehend aufgeführten übrigen aktiven latenten Steuern noch als nicht ausreichend wahrscheinlich anzusehen ist. In Übereinstimmung mit IAS 12.34 „Ertragsteuern“ wurden der aktive Überhang der aktiven latenten Steuern auf Verlustvorträge sowie der aktive Überhang latenter Steuern auf temporäre Differenzen daher nicht angesetzt.

Im Berichtszeitraum führen auch die ausgewiesenen erfolgsneutral erfassten Veränderungen (Währungsumrechnungsdifferenzen) zu keinen steuerlichen Effekten.

Eine Abstimmung zwischen den erwarteten Steuern und den tatsächlichen Steuern vom Einkommen und vom Ertrag stellt sich unter Berücksichtigung des erwarteten Konzernsteuersatzes von 30 % wie folgt dar:

in TEUR	2018	2017
Jahresergebnis vor Steuern	-12.449	-15.852
Erwarteter Steueraufwand (+)/-ertrag (-)	-3.735	-4.756
Neubewertung der Verlustvorträge aus Steuersatzänderung	2.473	0
Unterschied aus erwartetem Konzernsteuersatz und tatsächlichen lokalen Steuersätzen	1.413	2.184
Nichtansatz latenter Steuern auf Steuerverluste	826	1.613
Nichtansatz latenter Steuern auf temporäre Differenzen	139	18
Effekte aus Währungsumrechnung	136	-1.007
Aufwendungen aus Aktienoptionen	119	54
Korrektur Nichtansatz latenter Steuern auf temporäre Differenzen in Vorjahren	112	0
Nichtabziehbare Aufwendungen	40	34
Korrektur Steueraufwand für Vorjahre	0	1
Kosten von Kapitalerhöhungen	-52	-223
Korrektur Nichtansatz latenter Steuern auf Steuerverluste in Vorjahren	-112	0
Genutzte Verlustvorträge	-315	-70
Effekt aus Steuergutschrift	-1.082	-1.608
Anpassung Nichtansatz latenter Steuern auf Steuerverluste durch Steuersatzänderung	-2.473	0
Übrige	1	1
Tatsächlicher Steueraufwand (+)/-ertrag (-)	-2.510	-3.759

Der tatsächliche Steuerertrag resultiert aus erwarteten Steuererstattungen der britischen Steuerbehörden aus der Förderung von Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten. Die erwarteten Steuererstattungen haben entsprechend die steuerlichen Verlustvorträge verringert.

(14) Ergebnis je Aktie

Das Ergebnis je Aktie wurde in Übereinstimmung mit IAS 33 „Ergebnis je Aktie“ auf Basis des Jahresergebnisses und des gewichteten Durchschnitts der ausgegebenen Anteile ermittelt. Die zugrunde zu legende gewichtete durchschnittliche Anzahl an Stammaktien ergibt sich wie folgt:

	2018	2017
Stand der ausgegebenen Aktien am 1. Januar	61.120.046	55.757.094
Gewichteter Durchschnitt der im Geschäftsjahr ausgegebenen Aktien	1.392.329	3.361.592
Gewichtete durchschnittliche Anzahl Stammaktien	62.512.375	59.118.686

Die Berechnung des unverwässerten und verwässerten Ergebnisses je Aktie basiert auf den folgenden Daten:

	2018	2017
Jahresergebnis (in EUR)	-9.939.410,76	-12.093.427,29
Gewichtete durchschnittliche Anzahl Stammaktien für das unverwässerte Ergebnis je Aktie	62.512.375	59.118.686
Gewichtete durchschnittliche Anzahl Stammaktien für das verwässerte Ergebnis je Aktie	62.754.424	59.558.627
Ergebnis je Aktie (in EUR):		
Unverwässert	-0,16	-0,20
Verwässert	-0,16	-0,20

Potentielle Stammaktien aus der Ausübung von Aktienoptionen haben nur dann einen Verwässerungseffekt, wenn die neuen Stammaktien aus der Ausübung der Aktienoptionen das Periodenergebnis je Aktie verringern würden. Aufgrund der Ergebnissituation der PAION-Gruppe ergibt sich für die aus den Aktienoptionsprogrammen potentiell neuen Stammaktien momentan keine Verwässerung.

Erläuterungen zur Konzernkapitalflussrechnung

Die Konzernkapitalflussrechnung zeigt, wie sich die Zahlungsmittel von PAION im Laufe des Geschäftsjahres durch Mittelzuflüsse und Mittelabflüsse verändert haben. In Übereinstimmung mit IAS 7 „Kapitalflussrechnungen“ wird zwischen Zahlungsströmen aus laufender Geschäftstätigkeit, Investitions- und Finanzierungstätigkeit unterschieden. Der in der Konzernkapitalflussrechnung ausgewiesene Finanzmittelbestand beinhaltet Kassenbestände, Bankguthaben sowie kurzfristige Einlagen mit einer Fälligkeit von weniger als drei Monaten ausgehend vom Anlagezeitpunkt.

Sonstige Erläuterungen

Aktionsoptionsprogramme

Es existieren insgesamt fünf aktive Aktienoptionsprogramme, im Rahmen derer zum Zeitpunkt der Vergabe amtierenden Vorständen und Mitarbeitern der PAION AG und deren Tochtergesellschaften Aktienoptionen gewährt wurden bzw. gewährt werden können. Die Gewährung wird entsprechend den Regelungen des IFRS 2 bilanziert. Alle Aktienoptionsprogramme sehen Unverfallbarkeitsfristen, Wartefristen und Ausübungshürden vor. Der jeweilige Ausübungspreis basiert auf dem durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Ausgabe der Aktienoptionen. Die Details der einzelnen Programme sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (auf die Darstellung des Aktienoptionsprogramms 2018, aus dem noch keine Aktienoptionen ausgegeben wurden, wird verzichtet):

Aktionsoptionsprogramm 2008

Genehmigt am 5.5.2008

Zugrunde liegendes Kapital	Bedingtes Kapital 2008 I
Laufzeit der Optionen	10 Jahre
Unverfallbarkeitsfrist	2–4 Jahre
Wartefrist	2–4 Jahre
Anzahl ausstehender Optionen, für die die Wartezeit zum 31.12.2018 abgelaufen ist	205.250
Ausübungsbedingung	Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis
Ausübungspreis *	EUR 1,84 bis EUR 2,69
Gewichteter durchschnittlicher Ausübungspreis *	EUR 1,89
Ausübungshürde zum 31.12.2018 *	EUR 2,66 bis EUR 3,88
Gewichtete durchschnittliche Restlaufzeit zum 31.12.2018	1,0 Jahre
Weitere Ausgaben möglich? (per 31.12.2018)	Nein
Anzahl insgesamt ausgegebener Optionen bis 31.12.2018	817.550
Anzahl ausgegebener Optionen zum 31.12.2018 **	205.250
an Mitarbeiter	91.000
an Vorstandsmitglieder	114.250
Anzahl insgesamt verfallener Optionen bis zum 31.12.2018	133.158
davon im Berichtsjahr verfallen	32.400
Anzahl insgesamt ausgeübter Optionen bis zum 31.12.2018	479.142
davon im Berichtsjahr ausgeübt	138.097
Personalaufwand im Berichtsjahr	EUR 0
Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung pro Aktienoption ***	EUR 0,57 bis EUR 2,48
Grundlagen der Berechnung	
Berechnungsmodell	Black/Scholes
Risikofreier Zinssatz	2,5 % bis 4,47 %
Volatilität	83,31 % bis 88,44 %
Mitarbeiterfluktuation****	0 % bis 5 % jährlich

*) bezogen auf noch ausgegebene Optionen zum 31.12.2018

**) bezogen auf den Mitarbeiter- oder Vorstandsstatus zum Zeitpunkt der Ausgabe

***) bezogen auf insgesamt ausgegebene Optionen

****) zuletzt im Rahmen der bis zum Ende der jeweiligen Unverfallbarkeitsfrist durchgeführten Aktualisierung des Mengengerüsts herangezogene Fluktuation

Aktienoptionsprogramm 2010
Genehmigt am 19.5.2010

Aktienoptionsprogramm 2014
Genehmigt am 21.5.2014

Aktienoptionsprogramm 2016
Genehmigt am 25.5.2016

Bedingtes Kapital 2010 I	Bedingtes Kapital 2014	Bedingtes Kapital 2016
10 Jahre	10 Jahre	10 Jahre
2 Jahre	2-4 Jahre	2-4 Jahre
4 Jahre	4 Jahre	4 Jahre
696.626	0	0
Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis	Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis	Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis
EUR 2,01	EUR 1,99 bis EUR 2,60	EUR 2,25 bis EUR 2,60
EUR 2,01	EUR 2,21	EUR 2,34
EUR 2,50	EUR 2,24 bis EUR 2,84	EUR 2,31 bis EUR 2,72
5,1 Jahre	7,0 Jahre	9,2 Jahre
Nein	Nein	Ja
720.000	740.000	706.500
696.626	533.885	701.185
392.876	235.572	456.685
303.750	298.313	244.500
23.374	206.115	5.315
0	0	4.361
0	0	0
0	0	0
EUR 0	TEUR 100	TEUR 300
EUR 1,67	EUR 1,02 bis EUR 1,39	EUR 1,02 bis EUR 1,70
Black/Scholes	Black/Scholes	Black/Scholes
0,7 %	-0,26 % bis 0,08 %	-0,25 % bis -0,14 %
73,75 %	72,34 % bis 83,76 %	67,62 % bis 81,61 %
10 % jährlich	7 % jährlich	7 % jährlich

Sonstige finanzielle Verpflichtungen/ Eventualverbindlichkeiten

PAION hat Büroflächen angemietet und Teile der Betriebs- und Geschäftsausstattung geleast. Die Mietverträge für die Büroflächen sehen teilweise eine automatische Verlängerung des jeweiligen Vertrags vor, sofern dieser nicht bis zu einem bestimmten Zeitpunkt vor Ablauf des Vertrags von einer der beiden Vertragsparteien gekündigt wurde. Die sich aus den Verträgen zukünftig mindestens ergebenden Miet- oder Leasingzahlungen stellen sich wie folgt dar:

	31.12.2018 TEUR	31.12.2017 TEUR
Innerhalb eines Jahres fällig	283	318
Nach mehr als einem Jahr fällig	64	13
Gesamt	347	331

Im Geschäftsjahr 2018 betragen die Miet- und Leasingaufwendungen TEUR 295 (Vorjahr: TEUR 290). Die langfristigen Miet- und Leasingzahlungen in Höhe von TEUR 64 fallen in den Jahren 2020 bis 2023 an.

Im Rahmen der Beauftragung von Auftragsforschungsunternehmen für die Durchführung (nicht)klinischer Studien sowie von Vertragsherstellern im Rahmen der Produktionsentwicklung und Herstellung von (Studien-)Medikation bestehen vertraglich vereinbarte Verpflichtungen in Höhe von ca. EUR 6,8 Mio. Die zugrundeliegenden Verträge enthalten variable, maximal mehrmonatige Kündigungsfristen, sodass sich im Falle der Kündigung von Verträgen die dargestellten finanziellen Verpflichtungen reduzieren würden.

PAION ist verpflichtet, Herrn Greg Papaz, dem damaligen Geschäftsführer der ehemaligen US-amerikanischen Tochtergesellschaft PAION, Inc., 0,5 % der Erlöse aus Meilensteinzahlungen von Cosmo zu zahlen.

PAION ist verpflichtet, dem chinesischen Lizenznehmer Yichang Humanwell im Falle der Vermarktung eines konkurrierenden Remimazolam-Produkts in China durch einen Mitbewerber innerhalb eines bestimmten Zeitraums

EUR 1,5 Mio. zu zahlen. Ferner sind in diesem Zusammenhang TEUR 250 der 2018 vereinnahmten Meilensteinzahlung aus der Einreichung des Marktzulassungsantrags in China als Rückerstattungsverbindlichkeit bilanziert, die bei Eintritt des oben genannten Falls an Yichang Humanwell zu erstatten wären, allerdings mit zukünftigen Lizenzzahlungen verrechnet werden würden. Darüber hinaus würde bei Eintritt des oben genannten Falls eine Reduktion zukünftiger Lizenzzahlungen erfolgen. In Kooperation arbeiten PAION und Yichang Humanwell gemeinschaftlich daran, dieses Szenario zu vermeiden. PAION würde im Falle einer potentiellen Marktzulassung dieses Produkts in Kooperation mit Yichang Humanwell entsprechende rechtliche Schritte prüfen, sofern bestehende Patente dabei verletzt werden sollten.

Mitarbeiter und Personalaufwendungen

PAION beschäftigte im Geschäftsjahr 2018 durchschnittlich 39 Mitarbeiter (Vorjahr: 33 Mitarbeiter). Von den 39 Mitarbeitern waren 30 Mitarbeiter in der Entwicklung und neun Mitarbeiter im Bereich Verwaltung und Vertrieb tätig. Sieben Mitarbeiter entfallen im Jahresdurchschnitt auf die PAION UK-Gruppe. Zum 31. Dezember 2018 belief sich die Anzahl der Mitarbeiter auf 40 (31. Dezember 2017: 34).

Im Geschäftsjahr 2018 und 2017 sind folgende Personalaufwendungen angefallen:

	2018 TEUR	2017 TEUR
Gehälter	4.598	3.786
Soziale Abgaben	482	380
Gesamt	5.080	4.166

Die oben dargestellten Personalaufwendungen enthalten (saldiert) Aufwendungen aus der Gewährung von Optionen im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2014 und des Aktienoptionsprogramms 2016 in Höhe von TEUR 400 (Vorjahr: TEUR 174). Ferner enthalten die Personalaufwendungen

Beiträge zur deutschen und britischen Sozialversicherung in Höhe von TEUR 448 (Vorjahr: TEUR 370) sowie Aufwendungen für Altersvorsorge im Rahmen von beitragsorientierten Plänen in Höhe von TEUR 33.

Beziehungen zu nahestehenden Unternehmen und Personen

Gemäß IAS 24 „Beziehungen zu nahestehenden Unternehmen und Personen“ ist über Beziehungen zu nahestehenden Unternehmen und Personen zu berichten. Vorstand und Aufsichtsrat sowie auch Anteilseigner sind als nahestehende Personen und Unternehmen im Sinne des IAS 24.9 anzusehen. In Bezug auf die Vergütung und den Anteilsbesitz der Mitglieder des Vorstands und des Aufsichtsrats wird auf die Ausführungen unter „Mitglieder des Vorstands“ und „Mitglieder des Aufsichtsrats“ in diesem Abschnitt verwiesen.

Frau Dr. Mariola Söhngen, Ehefrau des Vorstandsvorsitzenden der PAION AG, Dr. Wolfgang Söhngen, hat im Berichtsjahr 38.260 Aktienoptionen mit einem Ausübungspreis von je EUR 1,26 ausgeübt, die ihr während ihrer Amtszeit als Vorstandsmitglied der PAION AG zugeteilt worden waren.

Darüber hinaus bestanden keine Beziehungen zu nahestehenden Unternehmen und Personen.

Zielsetzungen und Methoden des

Finanzrisikomanagements

PAIONs Geschäftstätigkeit konzentriert sich derzeit auf die klinische Entwicklung, die Produktionsentwicklung sowie in geringem Umfang auf die präklinische Entwicklung von Remimazolam. Diesen Entwicklungstätigkeiten stehen noch keine Umsätze aus dem Verkauf zugelassener Produkte gegenüber, sodass planmäßig hohe Aufwendungen anfallen. PAIONs Ziel ist es, Remimazolam durch die klinische Entwicklung und selbstständig oder durch Partner durch das Marktzulassungsverfahren zu begleiten und hierfür den kurz- und mittelfristigen Liquiditätsbedarf für diese Tätigkeiten sicherzustellen. Die Liquiditätsdeckung erfolgt dabei im Wesentlichen über Eigen- und ggf. Fremdkapital sowie Kooperationen, in deren Rahmen die Kooperationspartner Technologiezugangs- und weitere Meilensteinzahlungen leisten sowie Entwicklungskosten mittelbar und unmittelbar übernehmen. Die Möglichkeit,

in Zukunft weiteres Kapital einzuwerben oder Meilensteine von Kooperationspartnern zu erhalten, hängt maßgeblich von dem positiven Fortschritt der klinischen Entwicklung und des regulatorischen Prozesses insbesondere in den USA sowie dem Erfolg des dortigen Lizenznehmers Cosmo bei der potentiellen Zulassung und späteren Vermarktung von Remimazolam ab. PAIONs Management konzentriert sich daher auf die Steuerung und Überwachung der einzelnen Entwicklungsprojekte, der Liquiditätsausstattung und des künftigen Liquiditätsbedarfs.

Die finanziellen Verbindlichkeiten umfassen Rückstellungen, Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen sowie Teile der sonstigen Verbindlichkeiten. PAION verfügt über verschiedene finanzielle Vermögenswerte wie zum Beispiel Teile der sonstigen Vermögenswerte sowie Bankguthaben und kurzfristige Einlagen. Die finanziellen Vermögenswerte und Verbindlichkeiten resultieren unmittelbar aus PAIONs Geschäftstätigkeit bzw. dienen der Finanzierung der laufenden Geschäftstätigkeit. Für sämtliche finanziellen Vermögenswerte besteht die Absicht, die ursprünglichen Zahlungsströme zu vereinnahmen. Diese bestehen nur aus dem Ursprungsanspruch sowie etwaigen Zinsen.

Die PAION AG setzt im Rahmen der Steuerung von Währungsrisiken in der Gruppe derivative Finanzinstrumente ein. Dabei werden nur Finanzinstrumente eingesetzt, die in einem eindeutigen Sicherungszusammenhang stehen.

Aus den Finanzinstrumenten ergeben sich folgende Risiken für PAION:

PAION ist **Währungsrisiken** im Rahmen der Kreditfinanzierung der britischen Tochtergesellschaft PAION UK Ltd. sowie aktuell in nur noch unwesentlichem Umfang aus Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen ausgesetzt. Die Anlage der Liquidität erfolgt überwiegend in Euro; es werden aber auch liquide Mittel in GBP und in geringem Umfang in USD gehalten.

Aus den Darlehen der PAION AG an die britischen Tochtergesellschaften sind im Geschäftsjahr 2018 einschließlich der kumulierten Währungskursverluste auf unterjährig in Anteile an verbundenen Unternehmen umgewandelte (Teile der) Darlehen in Höhe von TEUR -6.319, die in der Währungsrücklage verbleiben, Währungskursgewinne in Höhe von TEUR 412 angefallen, welche erfolgsneutral im Eigenkapital erfasst werden. Bei einem

um 5 % höheren EUR/GBP-Währungskurs am Bilanzstichtag hätte sich die im Eigenkapital erfasste Währungsposition im Geschäftsjahr 2018 um TEUR 1.132 gegenüber der tatsächlich im Geschäftsjahr 2018 erfassten Veränderung verringert. Bei einem um 5 % niedrigeren EUR/GBP-Währungskurs am Bilanzstichtag hätte sich die im Eigenkapital erfasste Währungsposition im Geschäftsjahr 2018 um TEUR 1.132 im Vergleich zur tatsächlich im Geschäftsjahr 2018 erfassten Veränderung erhöht.

PAIONs Bankguthaben sowie die kurzfristigen Einlagen werden im Wesentlichen bei zwei deutschen Großbanken, bei einer Sparkasse sowie einer britischen Großbank gehalten. Bei der Auswahl der kurzfristigen Kapitalanlagen werden verschiedene Sicherungskriterien zugrundegelegt (z. B. Rating, Kapitalgarantie, Sicherung durch den Einlagensicherungsfonds). Aufgrund der berücksichtigten Auswahlkriterien sowie der laufenden Überwachung der Kapitalanlagen schätzt PAION derzeit den Eintritt eines **Ausfallrisikos** in diesem Bereich als unwahrscheinlich ein. Die in der Bilanz ausgewiesenen Beträge stellen grundsätzlich das maximale Ausfallrisiko dar.

Die Überwachung und Steuerung der Liquidität erfolgt mit einem auf PAION abgestimmten Unternehmensplanungstool, das sowohl die kurz-, die mittel- als auch die langfristige Unternehmensplanung umfasst. **Liquiditätsrisiken** werden frühzeitig anhand der Simulation von verschiedenen Szenarien sowie mithilfe von Sensitivitätsanalysen erkannt. Die laufende Liquidität wird auf Tagesbasis erfasst und überwacht.

Die Verzinsung der Bankguthaben und der kurzfristigen Einlagen ist abhängig von der Entwicklung der Marktzinssätze. PAION unterliegt somit mit diesen Positionen einem Zinsänderungsrisiko. Eine Reduzierung der Zinssätze um 10 Basispunkte hätte im Geschäftsjahr 2018 zu einer Verringerung des Konzernergebnisses um TEUR 21 geführt.

Die sonstigen Vermögenswerte resultieren zum wesentlichen Teil aus Steuererstattungsansprüchen gegenüber den britischen Finanzbehörden aus der anteiligen Erstattung von Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen. Bei der Ermittlung der Erstattungsansprüche wurde die in den Vorjahren zwischen den PAION UK-Gesellschaften und den britischen Finanzbehörden abgestimmte Ermittlungsmethodik zugrunde

gelegt. Eine abschließende Prüfung der für 2018 eingestellten Erstattungsansprüche durch die britischen Finanzbehörden hat jedoch zum Bilanzstichtag noch nicht stattgefunden.

Finanzinstrumente

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Buchwerte und die beizulegenden Zeitwerte der im Konzernabschluss erfassten Finanzinstrumente:

in TEUR	Buchwert		Beizulegender Zeitwert	
	31.12.2018	31.12.2017	31.12.2018	31.12.2017
Finanzielle Vermögenswerte:				
Zahlungsmittel u. Zahlungsmitteläquivalente	(1) 17.227	24.839	17.227	24.839
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	(1) 1.500	37	1.500	37
Sonstige Vermögenswerte	(1) 369	7	369	7
Finanzielle Verbindlichkeiten:				
Rückstellungen	(2)(3) 630	391	630	391
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	(2)(3) 2.218	5.921	2.218	5.921
Sonstige Verbindlichkeiten	(2)(3) 434	154	434	154

Bewertungskategorie nach IFRS 9:

(1) Kredite und Forderungen

(2) Zu fortgeführten Anschaffungskosten bilanzierte Verbindlichkeiten

(3) Führen zu Zahlungsmittelabflüssen

Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente, Forderungen aus Lieferungen und Leistungen, sonstige Vermögenswerte, Rückstellungen, Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen sowie die sonstigen Verbindlichkeiten haben kurze Restlaufzeiten und die Buchwerte entsprechen zum Bilanzstichtag dem beizulegenden Zeitwert. Die Ermittlung der beizulegenden Zeitwerte erfolgte somit für diese Finanzinstrumente auf Basis nicht beobachtbarer Inputfaktoren (Inputfaktoren auf Stufe 3 nach IFRS 13). Im Geschäftsjahr 2018 haben keine Wechsel zwischen den Hierarchiestufen stattgefunden.

Die Werthaltigkeit der finanziellen Vermögenswerte wurde auf Basis historischer und erwarteter Zahlungsausfälle überprüft. Es wurden keine Ausfallrisiken identifiziert und keine Wertberichtigungen vorgenommen.

Mitglieder des Vorstands

Mitglieder des Vorstands der Gesellschaft sind

- Dr. Wolfgang Söhngen, CEO, Vorsitzender (bestellt bis zum 22. November 2019)
- Abdelghani Omari, CFO (bestellt bis zum 31. August 2020)
- Dr. Jürgen Beck, CDO (seit 01. Januar 2018) (bestellt bis zum 31. Dezember 2019)

Die Gesamtvergütung der Vorstandsmitglieder belief sich im Geschäftsjahr 2018 auf insgesamt TEUR 1.290. Zum 31. Dezember 2018 waren insgesamt 820.550 Aktienoptionen (Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung: EUR 1.124.034) an die zum 31. Dezember 2018 amtierenden Vorstände ausgegeben. Zu weitergehenden Informationen zur Vergütung des Vorstands verweisen wir auf die Ausführungen im Vergütungsbericht im Konzernlagebericht.

Alle Vorstände sind zugleich Geschäftsführer der PAION Deutschland GmbH. Herr Abdelghani Omari und Herr Dr. Jürgen Beck sind gleichzeitig Geschäftsführer der PAION Holdings UK Ltd und ihrer Tochtergesellschaften. Alle Vorstände üben ihre Tätigkeit bei der Gesellschaft und den Tochtergesellschaften hauptberuflich aus.

Zum 31. Dezember 2018 hielt Herr Dr. Söhngen 1,08 % (690.063 Stimmrechte) der Aktien der PAION AG. Dieser Wert beinhaltet 0,01 % (6.425 Stimmrechte) der Aktien der PAION AG, die von der Dres. Söhngen Beteiligungs GmbH gehalten werden, an der Herr Dr. Söhngen mit 50 % beteiligt ist.

Zum 31. Dezember 2018 hielt Herr Dr. Beck 0,02 % (10.000 Stimmrechte) der Aktien der PAION AG.

Mitglieder des Aufsichtsrats:

Mitglieder des Aufsichtsrats der Gesellschaft sind:

- Dr. Jörg Spiekerkötter, Berlin, Vorsitzender; geschäftsführender Gesellschafter der JSP-Invest GmbH, Potsdam
- Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:
- Dr. Loges + Co. GmbH, Winsen (Luhe), Vorsitzender des Beirats

- Dr. Karin Louise Dorrepaal, Amsterdam/Niederlande, stellvertretende Vorsitzende, Vorsitzende des HR- und Nominierungsausschusses; ehemaliges Mitglied des Vorstands der Schering AG

Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:

- Gerresheimer AG, Düsseldorf, Mitglied des Aufsichtsrats
- Almirall S.A., Barcelona/Spanien, Mitglied des Board of Directors
- Triton Beteiligungsberatung GmbH, Frankfurt, Mitglied des Triton Industry Board (Beirat)
- Kerry Group plc, Tralee/Irland, nicht geschäftsführendes Verwaltungsratsmitglied
- Humedics GmbH, Berlin, Vorsitzende des Beirats
- Julius Clinical Research BV, Bunnik/Niederlande, Mitglied des Aufsichtsrats

- John Dawson, Fetcham/England, Vorsitzender des Prüfungsausschusses; Vorstandsvorsitzender der Oxford BioMedica plc, Oxford/England

- Dr. Dr. Irina Antonijevic, Boston, MA/USA, Vorsitzende des Forschungs- und Entwicklungsausschusses; Vice President Translational Medicine and Development bei der Wave Life Sciences Ltd., Cambridge, MA/USA

Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:

- 4SC AG, Planegg-Martinsried (München), Mitglied des Aufsichtsrats

- Dr. Hans Christoph Tanner, Zürich/Schweiz, Mitglied des Aufsichtsrats, Head of Transactions der Cosmo Pharmaceuticals N.V., Amsterdam/Niederlande, Head of Finance & Investor Relations der Cassiopea SpA, Mailand/Italien

Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:

- Cosmo Pharmaceuticals N.V., Amsterdam/Niederlande, Mitglied des Verwaltungsrats
- DKSH Holding AG, Zürich/Schweiz, Mitglied des Verwaltungsrats und Vorsitzender des Prüfungsausschusses
- CureVac AG, Tübingen, Mitglied des Aufsichtsrats und Vorsitzender des Prüfungsausschusses
- Joimax GmbH, Karlsruhe, Mitglied des Beirats

- Qvanteq AG, Zürich/Schweiz, Mitglied des Verwaltungsrats
- Wyss Zurich (ETH Zürich), Zürich/Schweiz, Mitglied des Evaluation Boards

Die Vergütung des Aufsichtsrats für das Geschäftsjahr 2018 belief sich auf TEUR 162. Zu weitergehenden Informationen zur Vergütung des Aufsichtsrats verweisen wir auf unsere Ausführungen im Vergütungsbericht im Konzernlagebericht.

Die Mitglieder des Aufsichtsrats hielten zum 31. Dezember 2018 keine Aktien der PAION AG.

Abschlussprüfer

Auf der Hauptversammlung am 23. Mai 2018 wurde die Ernst & Young GmbH Wirtschaftsprüfungsgesellschaft, Zweigniederlassung Köln, zum Abschlussprüfer für den Jahres- und Konzernabschluss des Geschäftsjahres 2018 bestellt. Für im Geschäftsjahr 2018 erbrachte Leistungen gegenüber der PAION AG und ihren Tochtergesellschaften hat der Abschlussprüfer folgende Honorare erhalten bzw. wird diese noch in Rechnung stellen:

	2018 TEUR	2017 TEUR
Abschlussprüfungen	96	97
	96	97

Die Honorare für Abschlussprüfungen enthalten im Berichtsjahr Entgelte für die prüferische Durchsicht der Zwischenabschlüsse in Höhe von TEUR 11 (Vorjahr: TEUR 11).

Corporate Governance

Der Aufsichtsrat und der Vorstand der PAION AG bekennen sich zu einer verantwortungsbewussten, transparenten und auf langfristige Wertschöpfung ausgerichteten Führung und Kontrolle des Unternehmens.

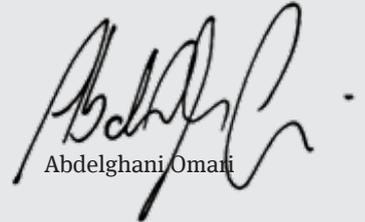
Den Empfehlungen des Deutschen Corporate Governance Kodex in der derzeit geltenden Fassung vom 7. Februar 2017 wird ohne Ausnahme gefolgt. Im Dezember 2018 haben der Aufsichtsrat und der Vorstand die Erklärung zum Corporate Governance Kodex gemäß § 161 AktG abgegeben. Diese Entsprechenserklärung ist auf der Internetseite der PAION AG (<http://www.paion.com/de/medien-und-investoren/corporate-governance/entsprechenserklaerung/>) veröffentlicht.

Nachtragsbericht

Wesentliche Ereignisse haben sich im Zeitraum zwischen dem Abschlussstichtag, dem 31. Dezember 2018, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts nicht ergeben.

Aachen, 19. März 2019
PAION AG


Dr. Wolfgang Söhnngen


Abdelghani Omari


Dr. Jürgen Beck

Bilanzzeit gemäß § 117 Nr. 1 WpHG i.V.m.
§§ 297 Abs. 2 Satz 4 und 315 Abs. 1 Satz
5 HGB

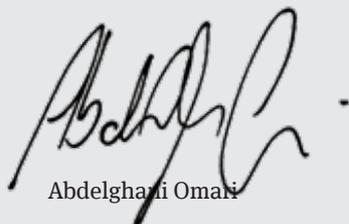
„Wir versichern nach bestem Wissen, dass gemäß den anzuwendenden Rechnungslegungsgrundsätzen der Konzernabschluss ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns vermittelt und im Konzernlagebericht der Geschäftsverlauf einschließlich des Geschäftsergebnisses und die Lage des Konzerns so dargestellt sind, dass ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild vermittelt wird, sowie die wesentlichen Chancen und Risiken der voraussichtlichen Entwicklung des Konzerns beschrieben sind.“

Aachen, 19. März 2019

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Abdelghani Omani



Dr. Jürgen Beck

Wiedergabe des Bestätigungsvermerks

Zu dem Konzernabschluss und dem Konzernlagebericht haben wir folgenden Bestätigungsvermerk erteilt:

"Bestätigungsvermerk des unabhängigen Abschlussprüfers

An die PAION AG, Aachen

Vermerk über die Prüfung des Konzernabschlusses und des Konzernlageberichts

Prüfungsurteile

Wir haben den Konzernabschluss der PAION AG, Aachen und ihrer Tochtergesellschaften (der Konzern) – bestehend aus der Konzernbilanz zum 31. Dezember 2018, der Konzerngesamtergebnisrechnung, der Konzerneigenkapitalveränderungsrechnung und der Konzernkapitalflussrechnung für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 sowie dem Konzernanhang, einschließlich einer Zusammenfassung bedeutsamer Rechnungslegungsmethoden – geprüft. Darüber hinaus haben wir den Konzernlagebericht der PAION AG für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 geprüft. Den im Konzernlagebericht enthaltenen Verweis auf die Konzernerklärung zur Unternehmensführung haben wir in Einklang mit den deutschen gesetzlichen Vorschriften nicht inhaltlich geprüft.

Nach unserer Beurteilung aufgrund der bei der Prüfung gewonnenen Erkenntnisse

- entspricht der beigefügte Konzernabschluss in allen wesentlichen Belangen den IFRS, wie sie in der EU anzuwenden sind, und den ergänzend nach § 315e Abs. 1 HGB anzuwendenden deutschen gesetzlichen Vorschriften und vermittelt unter Beachtung dieser Vorschriften ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens- und Finanzlage des Konzerns zum 31. Dezember 2018 sowie seiner Ertragslage für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 und
- vermittelt der beigefügte Konzernlagebericht insgesamt ein zutreffendes Bild von der Lage des Konzerns. In allen wesentlichen Belangen steht dieser Konzernlagebericht in Einklang mit dem Konzernabschluss, entspricht den

deutschen gesetzlichen Vorschriften und stellt die Chancen und Risiken der zukünftigen Entwicklung zutreffend dar. Unser Prüfungsurteil zum Konzernlagebericht erstreckt sich nicht auf den Inhalt der über Verweis im Konzernlagebericht enthaltenen Konzernerklärung zur Unternehmensführung.

Gemäß § 322 Abs. 3 Satz 1 HGB erklären wir, dass unsere Prüfung zu keinen Einwendungen gegen die Ordnungsmäßigkeit des Konzernabschlusses und des Konzernlageberichts geführt hat.

Grundlage für die Prüfungsurteile

Wir haben unsere Prüfung des Konzernabschlusses und des Konzernlageberichts in Übereinstimmung mit § 317 HGB und der EU-Abschlussprüferverordnung (Nr. 537/2014; im Folgenden „EU-APrVO“) unter Beachtung der vom Institut der Wirtschaftsprüfer (IDW) festgestellten deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Abschlussprüfung durchgeführt. Die Prüfung des Konzernabschlusses haben wir unter ergänzender Beachtung der International Standards on Auditing (ISA) durchgeführt. Unsere Verantwortung nach diesen Vorschriften, Grundsätzen und Standards ist im Abschnitt „Verantwortung des Abschlussprüfers für die Prüfung des Konzernabschlusses und des Konzernlageberichts“ unseres Bestätigungsvermerks weitergehend beschrieben. Wir sind von den Konzernunternehmen unabhängig in Übereinstimmung mit den europarechtlichen sowie den deutschen handelsrechtlichen und berufsrechtlichen Vorschriften und haben unsere sonstigen deutschen Berufspflichten in Übereinstimmung mit diesen Anforderungen erfüllt. Darüber hinaus erklären wir gemäß Artikel 10 Abs. 2 Buchst. f) EU-APrVO, dass wir keine verbotenen Nichtprüfungsleistungen nach Artikel 5 Abs. 1 EU-APrVO erbracht haben. Wir sind der Auffassung, dass die von uns erlangten Prüfungsnachweise ausreichend und geeignet sind, um als Grundlage für unsere Prüfungsurteile zum Konzernabschluss und zum Konzernlagebericht zu dienen.

Besonders wichtige Prüfungssachverhalte in der Prüfung des Konzernabschlusses

Besonders wichtige Prüfungssachverhalte sind solche Sachverhalte, die nach unserem pflichtgemäßen Ermessen am bedeutendsten in unserer Prüfung des Konzernabschlusses für das

Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 waren. Diese Sachverhalte wurden im Zusammenhang mit unserer Prüfung des Konzernabschlusses als Ganzem und bei der Bildung unseres Prüfungsurteils hierzu berücksichtigt; wir geben kein gesondertes Prüfungsurteil zu diesen Sachverhalten ab.

Nachfolgend beschreiben wir die aus unserer Sicht besonders wichtigen Prüfungssachverhalte:

1. Ansatz und Bewertung der Steuergutschrift auf bestimmte Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen in Großbritannien

1.1 Gründe für die Bestimmung als besonders wichtiger Prüfungssachverhalt

Es besteht aufgrund der andauernden Entwicklungstätigkeit von Remimazolam durch die PAION UK Ltd. das Risiko, dass die angefallenen Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen des Geschäftsjahres teilweise oder insgesamt von den britischen Steuerbehörden nicht als steuerbegünstigte Forschungs- und Entwicklungskosten anerkannt werden. Die steuerliche Anerkennung ist dabei von der Kategorisierung der einzelnen Kostenkomponenten sowie von sonstigen Anforderungen des britischen Steuerrechts abhängig. Danach besteht das Risiko, dass bei einer unzutreffenden Kategorisierung der Kostenkomponenten die Forschungs- und Entwicklungskosten teilweise oder insgesamt steuerlich nicht anerkannt werden, sodass die zum 31. Dezember 2018 ausgewiesene Forderung gegenüber den britischen Steuerbehörden in Teilen oder insgesamt nicht werthaltig ist. Bei einer potentiellen steuerlichen Nichtanerkennung der Forschungs- und Entwicklungskosten und einem daraus resultierenden Ausbleiben von Zahlungseingängen entsteht ein erhöhter Finanzierungsbedarf für die PAION. Vor diesem Hintergrund und den hiermit verbundenen Ermessensspielräumen stellte die Werthaltigkeit der Steuergutschrift auf bestimmte Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen im Rahmen unserer Prüfung einen der bedeutsamsten Sachverhalte dar.

1.2 Prüferisches Vorgehen

In Bezug auf die Berechnung der erstattungsfähigen Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen haben wir uns mit dem im Konzern implementierten Prozess sowie den zugehörigen Kontrollen im Zusammenhang mit der vollständigen und richtigen Kategorisierung der Kostenkomponenten befasst. Wir haben die Zusammensetzung, die Vollständigkeit und das Entstehen der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen nachvollzogen, indem wir auf Stichprobenbasis die einzelnen Kostenkomponenten mit Nachweisen in der Finanzbuchhaltung abgeglichen haben. Hierbei haben wir untersucht, ob die Art und die Höhe der angesetzten Kosten mit diesen Nachweisen sachlich, zeitlich und betragsmäßig übereinstimmen. Ferner haben wir unter Hinzuziehung unserer Steuerspezialisten in Großbritannien die von einem externen Steuerberater erstellte Steuererklärung der PAION UK für das Jahr 2018 auf rechnerische Richtigkeit überprüft und auf Einklang mit dem britischen Steuerrecht beurteilt. Weiterhin haben wir die Werte in der Steuererklärung mit der Finanzbuchhaltung abgeglichen.

Aus unseren Prüfungshandlungen haben sich keine Einwendungen hinsichtlich des Ansatzes und der Bewertung der Steuergutschrift auf bestimmte Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen in Großbritannien ergeben.

1.3 Verweis auf zugehörige Angaben

Zu den bezüglich der Steuergutschriften angewandten Bilanzierungsgrundlagen sowie weiteren Angaben verweisen wir auf den Absatz Bilanzierungs- und Bewertungsmethoden Absatz: Steuern vom Einkommen und vom Ertrag/Latente Steuern und auf den Abschnitt Erläuterung zur Konzernbilanz (4) Aktiver Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte im Konzernanhang der Gesellschaft.

Sonstige Informationen

Die gesetzlichen Vertreter sind für die sonstigen Informationen verantwortlich. Die sonstigen Informationen umfassen den Verweis auf die Konzernerklärung zur Unternehmensführung gem. 315d HGB, von denen wir eine zur Veröffentlichung

vorgesehene Fassung bis zur Erteilung des Bestätigungsvermerks erhalten haben.

Unsere Prüfungsurteile zum Konzernabschluss und Konzernlagebericht erstrecken sich nicht auf die sonstigen Informationen, und dementsprechend geben wir weder ein Prüfungsurteil noch irgendeine andere Form von Prüfungsschlussfolgerung hierzu ab.

Im Zusammenhang mit unserer Prüfung haben wir die Verantwortung, die sonstigen Informationen zu lesen und dabei zu würdigen, ob die sonstigen Informationen

- wesentliche Unstimmigkeiten zum Konzernabschluss, Konzernlagebericht oder unseren bei der Prüfung erlangten Kenntnissen aufweisen oder
- anderweitig wesentlich falsch dargestellt erscheinen.

Verantwortung der gesetzlichen Vertreter und des Aufsichtsrats für den Konzernabschluss und den Konzernlagebericht

Die gesetzlichen Vertreter sind verantwortlich für die Aufstellung des Konzernabschlusses, der den IFRS, wie sie in der EU anzuwenden sind, und den ergänzend nach § 315e Abs. 1 HGB anzuwendenden deutschen gesetzlichen Vorschriften in allen wesentlichen Belangen entspricht, und dafür, dass der Konzernabschluss unter Beachtung dieser Vorschriften ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens, Finanz- und Ertragslage des Konzerns vermittelt. Ferner sind die gesetzlichen Vertreter verantwortlich für die internen Kontrollen, die sie als notwendig bestimmt haben, um die Aufstellung eines Konzernabschlusses zu ermöglichen, der frei von wesentlichen – beabsichtigten oder unbeabsichtigten – falschen Darstellungen ist.

Bei der Aufstellung des Konzernabschlusses sind die gesetzlichen Vertreter dafür verantwortlich, die Fähigkeit des Konzerns zur Fortführung der Unternehmenstätigkeit zu beurteilen. Des Weiteren haben sie die Verantwortung, Sachverhalte in Zusammenhang mit der Fortführung der Unternehmenstätigkeit, sofern einschlägig, anzugeben. Darüber hinaus sind sie dafür verantwortlich, auf der Grundlage des Rechnungslegungsgrundsatzes der Fortführung der Unternehmenstätigkeit zu

bilanzieren, es sei denn, es besteht die Absicht den Konzern zu liquidieren oder der Einstellung des Geschäftsbetriebs oder es besteht keine realistische Alternative dazu.

Außerdem sind die gesetzlichen Vertreter verantwortlich für die Aufstellung des Konzernlageberichts, der insgesamt ein zutreffendes Bild von der Lage des Konzerns vermittelt sowie in allen wesentlichen Belangen mit dem Konzernabschluss in Einklang steht, den deutschen gesetzlichen Vorschriften entspricht und die Chancen und Risiken der zukünftigen Entwicklung zutreffend darstellt. Ferner sind die gesetzlichen Vertreter verantwortlich für die Vorkehrungen und Maßnahmen (Systeme), die sie als notwendig erachtet haben, um die Aufstellung eines Konzernlageberichts in Übereinstimmung mit den anzuwendenden deutschen gesetzlichen Vorschriften zu ermöglichen, und um ausreichende geeignete Nachweise für die Aussagen im Konzernlagebericht erbringen zu können.

Der Aufsichtsrat ist verantwortlich für die Überwachung des Rechnungslegungsprozesses des Konzerns zur Aufstellung des Konzernabschlusses und des Konzernlageberichts.

Verantwortung des Abschlussprüfers für die Prüfung des Konzernabschlusses und des Konzernlageberichts

Unsere Zielsetzung ist, hinreichende Sicherheit darüber zu erlangen, ob der Konzernabschluss als Ganzes frei von wesentlichen – beabsichtigten oder unbeabsichtigten – falschen Darstellungen ist, und ob der Konzernlagebericht insgesamt ein zutreffendes Bild von der Lage des Konzerns vermittelt sowie in allen wesentlichen Belangen mit dem Konzernabschluss sowie mit den bei der Prüfung gewonnenen Erkenntnissen in Einklang steht, den deutschen gesetzlichen Vorschriften entspricht und die Chancen und Risiken der zukünftigen Entwicklung zutreffend darstellt, sowie einen Bestätigungsvermerk zu erteilen, der unsere Prüfungsurteile zum Konzernabschluss und zum Konzernlagebericht beinhaltet.

Hinreichende Sicherheit ist ein hohes Maß an Sicherheit, aber keine Garantie dafür, dass eine in Übereinstimmung mit § 317 HGB und der EU-APrVO unter Beachtung der vom Institut der Wirtschaftsprüfer (IDW) festgestellten deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Abschlussprüfung sowie unter ergänzender Beachtung der ISA durchgeführte Prüfung eine

wesentliche falsche Darstellung stets aufdeckt. Falsche Darstellungen können aus Verstößen oder Unrichtigkeiten resultieren und werden als wesentlich angesehen, wenn vernünftigerweise erwartet werden könnte, dass sie einzeln oder insgesamt die auf der Grundlage dieses Konzernabschlusses und Konzernlageberichts getroffenen wirtschaftlichen Entscheidungen von Adressaten beeinflussen.

Während der Prüfung üben wir pflichtgemäßes Ermessen aus und bewahren eine kritische Grundhaltung.

Darüber hinaus

- identifizieren und beurteilen wir die Risiken wesentlicher – beabsichtigter oder unbeabsichtigter – falscher Darstellungen im Konzernabschluss und im Konzernlagebericht, planen und führen Prüfungshandlungen als Reaktion auf diese Risiken durch sowie erlangen Prüfungsnachweise, die ausreichend und geeignet sind, um als Grundlage für unsere Prüfungsurteile zu dienen. Das Risiko, dass wesentliche falsche Darstellungen nicht aufgedeckt werden, ist bei Verstößen höher als bei Unrichtigkeiten, da Verstöße betrügerisches Zusammenwirken, Fälschungen, beabsichtigte Unvollständigkeiten, irreführende Darstellungen bzw. das Außerkraftsetzen interner Kontrollen beinhalten können;
- gewinnen wir ein Verständnis von dem für die Prüfung des Konzernabschlusses relevanten internen Kontrollsystem und den für die Prüfung des Konzernlageberichts relevanten Vorkehrungen und Maßnahmen, um Prüfungshandlungen zu planen, die unter den gegebenen Umständen angemessen sind, jedoch nicht mit dem Ziel, ein Prüfungsurteil zur Wirksamkeit dieser Systeme abzugeben;
- beurteilen wir die Angemessenheit der von den gesetzlichen Vertretern angewandten Rechnungslegungsmethoden sowie die Vertretbarkeit der von den gesetzlichen Vertretern dargestellten geschätzten Werte und damit zusammenhängenden Angaben;
- ziehen wir Schlussfolgerungen über die Angemessenheit des von den gesetzlichen Vertretern angewandten Rechnungslegungsgrundsatzes der Fortführung der Unternehmenstätigkeit sowie, auf der Grundlage der erlangten Prüfungsnachweise, ob eine wesentliche Unsicherheit im Zusammenhang

mit Ereignissen oder Gegebenheiten besteht, die bedeutsame Zweifel an der Fähigkeit des Konzerns zur Fortführung der Unternehmenstätigkeit aufwerfen können. Falls wir zu dem Schluss kommen, dass eine wesentliche Unsicherheit besteht, sind wir verpflichtet, im Bestätigungsvermerk auf die dazugehörigen Angaben im Konzernabschluss und im Konzernlagebericht aufmerksam zu machen oder, falls diese Angaben unangemessen sind, unser jeweiliges Prüfungsurteil zu modifizieren. Wir ziehen unsere Schlussfolgerungen auf der Grundlage der bis zum Datum unseres Bestätigungsvermerks erlangten Prüfungsnachweise. Zukünftige Ereignisse oder Gegebenheiten können jedoch dazu führen, dass der Konzern seine Unternehmenstätigkeit nicht mehr fortführen kann;

- beurteilen wir die Gesamtdarstellung, den Aufbau und den Inhalt des Konzernabschlusses einschließlich der Angaben sowie ob der Konzernabschluss die zugrunde liegenden Geschäftsvorfälle und Ereignisse so darstellt, dass der Konzernabschluss unter Beachtung der IFRS, wie sie in der EU anzuwenden sind, und der ergänzend nach § 315e Abs. 1 HGB anzuwendenden deutschen gesetzlichen Vorschriften ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns vermittelt;
- holen wir ausreichende, geeignete Prüfungsnachweise für die Rechnungslegungsinformationen der Unternehmen oder Geschäftstätigkeiten innerhalb des Konzerns ein, um Prüfungsurteile zum Konzernabschluss und zum Konzernlagebericht abzugeben. Wir sind verantwortlich für die Anleitung, Überwachung und Durchführung der Konzernabschlussprüfung. Wir tragen die alleinige Verantwortung für unsere Prüfungsurteile;
- beurteilen wir den Einklang des Konzernlageberichts mit dem Konzernabschluss, seine Gesetzesentsprechung und das von ihm vermittelte Bild von der Lage des Konzerns;
- führen wir Prüfungshandlungen zu den von den gesetzlichen Vertretern dargestellten zukunftsorientierten Angaben im Konzernlagebericht durch. Auf Basis ausreichender geeigneter Prüfungsnachweise vollziehen wir dabei insbesondere die den zukunftsorientierten Angaben von den gesetzlichen

Vertretern zugrunde gelegten bedeutsamen Annahmen nach und beurteilen die sachgerechte Ableitung der zukunftsorientierten Angaben aus diesen Annahmen. Ein eigenständiges Prüfungsurteil zu den zukunftsorientierten Angaben sowie zu den zugrunde liegenden Annahmen geben wir nicht ab. Es besteht ein erhebliches unvermeidbares Risiko, dass künftige Ereignisse wesentlich von den zukunftsorientierten Angaben abweichen.

Wir erörtern mit den für die Überwachung Verantwortlichen unter anderem den geplanten Umfang und die Zeitplanung der Prüfung sowie bedeutsame Prüfungsfeststellungen, einschließlich etwaiger Mängel im internen Kontrollsystem, die wir während unserer Prüfung feststellen.

Wir geben gegenüber den für die Überwachung Verantwortlichen eine Erklärung ab, dass wir die relevanten Unabhängigkeitsanforderungen eingehalten haben, und erörtern mit ihnen alle Beziehungen und sonstigen Sachverhalte, von denen vernünftigerweise angenommen werden kann, dass sie sich auf unsere Unabhängigkeit auswirken, und die hierzu getroffenen Schutzmaßnahmen.

Wir bestimmen von den Sachverhalten, die wir mit den für die Überwachung Verantwortlichen erörtert haben, diejenigen Sachverhalte, die in der Prüfung des Konzernabschlusses für den aktuellen Berichtszeitraum am bedeutsamsten waren und daher die besonders wichtigen Prüfungssachverhalte sind. Wir beschreiben diese Sachverhalte im Bestätigungsvermerk, es sei denn, Gesetze oder andere Rechtsvorschriften schließen die öffentliche Angabe des Sachverhalts aus.

Sonstige gesetzliche und andere rechtliche Anforderungen

Übrige Angaben gemäß Artikel 10 EU-APrVO

Wir wurden von der Hauptversammlung am 23. Mai 2018 als Konzernabschlussprüfer gewählt. Wir wurden am 23. Mai 2018 vom Aufsichtsrat beauftragt. Wir sind ununterbrochen seit dem Geschäftsjahr 2004 als Konzernabschlussprüfer der PAION tätig.

Wir erklären, dass die in diesem Bestätigungsvermerk enthaltenen Prüfungsurteile mit dem zusätzlichen Bericht an

den Prüfungsausschuss nach Artikel 11 EU-APrVO (Prüfungsbericht) in Einklang stehen.

Verantwortlicher Wirtschaftsprüfer

Der für die Prüfung verantwortliche Wirtschaftsprüfer ist Titus Zwirner.“

Köln, den 19. März 2019

Ernst & Young GmbH
Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Zwirner
Wirtschaftsprüfer

Conrad
Wirtschaftsprüfer

PAION AG

Martinstraße 10-12

52062 Aachen Deutschland

Telefon +49 241 4453-0

Fax +49 241 4453-100

info@paion.com www.paion.com

PAION AG, Aachen

Jahresabschluss

zum 31. Dezember 2018 und

Lagebericht

für das Geschäftsjahr 2018

Lagebericht	2
Jahresabschluss	
Bilanz	54
Gewinn- und Verlustrechnung	56
Anhang	57
Bilanzeid	74
Bestätigungsvermerk	75

Lagebericht für das Geschäftsjahr 2018

Grundlagen der PAION AG und der PAION-Gruppe

I. Geschäftsmodell der PAION AG und der PAION-Gruppe

Die PAION AG ist ein börsennotiertes Specialty-Pharma-Unternehmen, das innovative Wirkstoffe zur Anwendung bei ambulanter und im Krankenhaus durchgeführter Sedierung, Anästhesie sowie in der Intensivmedizin mit dem Ziel einer späteren Vermarktung entwickelt. Die PAION AG agiert ausschließlich als Management- und Dienstleistungsholding. Die Management- und Serviceleistungen werden gegenüber den Tochtergesellschaften erbracht. Die Leistungen umfassen im Wesentlichen die Entwicklung der Konzernstrategie sowie Verwaltungstätigkeiten, unter anderem Buchhaltung, Recht, Personalwesen, Öffentlichkeitsarbeit und Controlling. Darüber hinaus unterstützt die PAION AG die Finanzierung des laufenden Geschäftsbetriebs der Tochtergesellschaften, und die Konzerngesellschaften erbringen untereinander Leistungen vorwiegend im Entwicklungsbereich. Die Geschäftstätigkeit der PAION-Gruppe (im Folgenden auch: PAION) wird im Wesentlichen durch die operative Entwicklungstätigkeit der Tochtergesellschaften, insbesondere der PAION UK Ltd, geprägt, die im Folgenden dargestellt wird.

Das Entwicklungsportfolio von PAION umfasst ausschließlich den Arzneimittelkandidaten Remimazolam. Die Produktkandidaten M6G und GGF2 werden nicht aktiv weiterentwickelt und sind damit keine wesentlichen Werttreiber im Portfolio der PAION-Gruppe. Für M6G sind die Lizenzrechte für China an Yichang Humanwell vergeben. GGF2 ist an Acorda Therapeutics, Inc. (Acorda) auslizenziert.

Für Remimazolam hat PAION Lizenznehmer in den Märkten USA, China, Südkorea, Kanada, Russland/GUS, Türkei, der MENA-Region und Japan. Für die Anwendung von Remimazolam in der Indikation Kurzsedierung ist die klinische Entwicklung bereits vollständig abgeschlossen; in China wurde bereits ein Zulassungsantrag eingereicht. Für die Indikation Allgemeinanästhesie befindet sich Remimazolam am Ende der klinischen Entwicklung und ist für Japan bereits erfolgreich abgeschlossen; im Berichtsjahr wurde für diese Region ein Marktzulassungsantrag eingereicht. Die verschiedenen Indikationen zur Anwendung von Remimazolam werden im weiteren Verlauf detailliert erläutert.

Das Geschäftsjahr 2018 war durch die Konzentration von PAION auf die Fortführung der Entwicklung von Remimazolam sowie regulatorische Aktivitäten geprägt, insbesondere die Vorbereitung sowie den Start einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie in der EU sowie die Vorbereitungen für die Marktzulassungsanträge in den USA und Japan.

2. Steuerungssystem der PAION AG und der PAION-Gruppe

Finanzielle Leistungsindikatoren sind die Liquidität (Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente aus der Bilanz und Cashflows aus der Kapitalflussrechnung), das Eigenkapital, die Umsatzerlöse, die Forschungs- und Entwicklungskosten, die Verwaltungs- und Vertriebskosten sowie die

Mitarbeiteranzahl. Das finanzwirtschaftliche Steuerungssystem der PAION AG und der PAION-Gruppe basiert auf einer monatlichen Berichterstattung auf Kostenstellen- und Kostenträgerbasis, die gleichzeitig Budgetabweichungen der finanziellen Leistungsindikatoren aufzeigt. Signifikante Abweichungen werden in die kurz- und langfristige Unternehmensplanung fortgeschrieben. Darüber hinaus werden die geplanten Entwicklungsfortschritte mit dem geplanten Budget abgeglichen. Das hierfür eingesetzte Planungstool ermöglicht es der Unternehmensleitung, durch die Simulation verschiedener Szenarien Chancen und Risiken frühzeitig zu identifizieren, zu bewerten und ihren Einfluss auf die künftige Unternehmensentwicklung, insbesondere auf die maßgebende finanzielle Steuerungsgröße Liquidität, zu bestimmen.

Die für PAIONs Geschäftstätigkeit wichtigen nichtfinanziellen Leistungsindikatoren ergeben sich vor allem aus der Entwicklungstätigkeit und den kommerziellen Aktivitäten. Die klinische, nichtklinische, regulatorische und Produktionsentwicklungstätigkeit ist durch die Beauftragung externer Dienstleister geprägt. Die Steuerung der Entwicklungstätigkeiten erfolgt anhand detaillierter Projektpläne mit definierten Arbeitspaketen verbunden mit festgelegten Berichts- und Informationspflichten. Dabei stehen besonders die im Rahmen der Entwicklung von Remimazolam gewonnenen Daten zur Positionierung im Vergleich zu Konkurrenzprodukten und der Entwicklungsfortschritt sowie die für eine angestrebte Zulassung relevanten Daten bezüglich Sicherheit und Effektivität von Remimazolam im Fokus. Die Ergebnisse werden laufend in den internen Projektteams verarbeitet und an den Vorstand berichtet.

Die kommerziellen Aktivitäten und die Auslizenzierungsaktivitäten zielen auf die spätere Vermarktung von Remimazolam durch PAION (in der EU) oder durch Lizenznehmer ab. Der Stand der Aktivitäten wird fortlaufend dokumentiert und beraten. PAION hat für Remimazolam bereits mehrere regionale Lizenzverträge geschlossen. Die Lizenznehmer arbeiten in ihrem jeweiligen Lizenzgebiet autark. Die Kooperationen sehen jedoch gegenseitige Informationspflichten vor. Die Entwicklung in den USA in der Indikation Kurzsedierung wurde von PAION abgeschlossen. Der US-amerikanische Lizenznehmer Cosmo Pharmaceuticals (Cosmo) plant in Kürze die Einreichung des Zulassungsantrags in der Kurzsedierung und ist verantwortlich für alle weiteren Entwicklungsaktivitäten in den USA.

Die zentrale Koordination des weltweiten Informationsflusses zwischen den Lizenznehmern wird von PAION wahrgenommen. Die Aktivitäten werden überwacht und fortlaufend analysiert und an den Vorstand berichtet.

3. Forschung und Entwicklung

Die Geschäftstätigkeit von PAION wird im Wesentlichen durch die Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten bestimmt, über die ausführlich im Abschnitt 2. „Darstellung des Geschäftsverlaufs und der Entwicklungstätigkeit“ berichtet wird.

Wirtschaftsbericht

I. Gesamtwirtschaftliche und branchenbezogene Rahmenbedingungen

a. Gesamtwirtschaftliche Entwicklung

Auch im Jahr 2018 hat sich das Wachstum der deutschen Wirtschaft fortgesetzt. Treiber waren insbesondere die Investitionen mit einem Anstieg von 4,8 % sowie der Konsum mit einem Wachstum von 1,0 % gegenüber dem Vorjahr. Mit einem Anstieg des Bruttoinlandsprodukts (BIP) von 1,5 % (2017: 2,2 %) hat das Wachstum aber an Schwung gegenüber 2017 verloren.¹

Ein abnehmendes Wirtschaftswachstum hat sich auch im Euroraum gezeigt: So stieg das BIP in der Eurozone nach 2,4 % in 2017 nur noch um 1,8 % in 2018, und ein weiterer Rückgang auf 1,6 % wird für 2019 erwartet. Das Wachstum des weltweiten BIPs hingegen ist nur leicht von 3,8 % im Vorjahr auf 3,7 % in 2018 gesunken, wozu gegenläufig zur Entwicklung im Euroraum vor allem ein Anstieg des Wachstums des US-BIPs von 2,2 % im Vorjahr auf 2,9 % in 2018 beigetragen hat.² Während der Rückgang des Wachstums im Euroraum wesentlich durch eine abnehmende globale Nachfrage, insbesondere aus China, bedingt ist, hat die US-Wirtschaft 2018 von den Auswirkungen der dortigen Steuerreform profitiert.³

Für 2019 wird mit einer weiteren Verlangsamung des weltweiten Wachstums von 3,7 % im Vorjahr auf nun 3,5 % gerechnet. Insbesondere eine Abnahme des Wachstums der entwickelten Volkswirtschaften trägt zu diesem Trend bei. Wesentliche Unsicherheit besteht vor allem hinsichtlich der Auswirkungen und etwaigen Ausweitung internationaler Handelsbeschränkungen und Zölle. Darüber hinaus wird der kurz- und mittelfristige Ausblick getrübt durch den potentiellen Austritt des Vereinigten Königreichs aus der Europäischen Union ohne Folgeregelungen (sog. „No-Deal-Brexit“), geopolitische Spannungen sowie eine zunehmend zurückhaltendere Stimmung an den Finanzmärkten.⁴

Dies spiegelt sich auch an den Aktienmärkten wider: Der DAX verzeichnete 2018 einen Rückgang von 18,3 % gegenüber dem Schlussstand von 2017; auch der EUROSTOXX 50 schloss 2018 mit einem Minus von 14,3 % gegenüber dem Vorjahr ab. Der Dow Jones sank 2018 weniger stark und beendete das Jahr mit einem Minus von 5,6 % gegenüber dem Schlussstand des Vorjahres.

¹ Statistisches Bundesamt: Deutsche Wirtschaft ist im Jahr 2018 um 1,5 % gewachsen, Pressemitteilung vom 15. Januar 2019.

² Internationaler Währungsfonds: World Economic Outlook Update, Januar 2019.

³ Commerzbank Research: Economic and Market Monitor – Chart Book February 2019.

⁴ Internationaler Währungsfonds: World Economic Outlook Update, Januar 2019.

b. Entwicklung der Pharma- und Biotechnologiebranche

Die Pharma- und Biotechnologiebranche ist nach wie vor geprägt durch stetig steigende Kosten der Medikamentenentwicklung, die einer zunehmenden Portfoliokomplexität, dem Trend zu personalisierten Therapien und immer umfangreicheren und anspruchsvolleren regulatorischen Anforderungen geschuldet sind und denen zunehmend niedrigere Erlöse insbesondere durch die Verschärfung des Wettbewerbs, das Auslaufen des Patentschutzes vormals umsatzstarker Medikamente sowie Preisdruck durch staatliche Regulierung gegenüberstehen.⁵ So haben sich die Entwicklungskosten eines neuen Medikaments bei den großen Pharmaunternehmen von 2010 bis 2018 um durchschnittlich ca. 82 % erhöht, während sich das erwartete Spitzenumsatzpotential ungefähr halbiert hat.⁶

Obwohl das weltweite Transaktionsvolumen in der Pharmabranche mit USD 198 Mrd. 2018 wieder zugenommen hat, lag es trotz der Verfügbarkeit der entsprechenden Finanzmittel rund USD 90 Mrd. unter dem Durchschnitt der Jahre 2014 bis 2016. Neben hohen Bewertungen, die sich für Biotechnologieunternehmen von 2014 bis 2018 im Durchschnitt um 78 % erhöht haben, wurde das Transaktionsvolumen insbesondere durch bestehende Unsicherheiten hinsichtlich (potentieller) internationaler Handelsbeschränkungen und durch geopolitische Spannungen gebremst.⁷

Das Finanzierungsumfeld in der Pharma- und Biotechnologiebranche war 2018 sehr gut. So wurden 2018 mit USD 8,3 Mrd. weltweit so viele Mittel durch Börsengänge eingeworben wie noch nie zuvor; das bisherige Hoch von 2014 wurde damit um knapp 32 % übertroffen.⁸ Auch in Deutschland wurde mit eingeworbenen Mitteln von insgesamt EUR 1,3 Mrd. ein neues Allzeithoch des Finanzierungsvolumens in der Branche erreicht.⁹ In der Bewertung der Pharmaunternehmen spiegelt sich dies zumindest auch im DAXsubsector Biotechnology Index wider, der 2018 um 14,3 % im Vergleich zum Schlussstand des Vorjahres stieg, während der NASDAQ Biotechnology Index das Jahr 2018 mit einem Minus von 9,3 % abschloss.

Die wesentlichen Wettbewerbstreiber in der Pharma- und Biotechnologiebranche werden voraussichtlich auch 2019 weiterhin bestehen und den Konsolidierungsdruck aufrechterhalten. Neben steigendem Wettbewerbsdruck und stetig zunehmenden Anforderungen an die Branche etwa in Hinblick auf Digitalisierung, Individualisierung von Therapien und regulatorische Voraussetzungen sind Unternehmen mit klarem therapeutischen Fokus erfolgreicher als weniger fokussierte Mitbewerber. Unter Berücksichtigung der starken Fragmentierung in der Branche, der Verfügbarkeit erheblicher Finanzmittel durch die in den USA in Kraft getretene Steuerreform sowie

⁵ Deloitte Centre for Health Solutions: Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018, 2018; Ernst & Young: 2019 EY M&A Firepower report: When data and technology expedite growth, how can dealmaking power the value equation?, 2018.

⁶ Deloitte Centre for Health Solutions: Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018, 2018.

⁷ Ernst & Young: 2019 EY M&A Firepower report: When data and technology expedite growth, how can dealmaking power the value equation?, 2018.

⁸ Morrison, C. (2019): Boom: 2018's biotech IPOs, in: Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 18, Januar 2019.

⁹ transkript: Finanzierungen auf 1,3 Mrd. Euro verdoppelt, Meldung vom 11. Januar 2019.

der weiterhin lockeren Geldpolitik der Zentralbanken ist auch 2019 ein hohes Akquisitions- und Transaktionsvolumen weltweit in der Pharmabranche zu erwarten.¹⁰ Es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit insbesondere die Ausgestaltung und etwaige Ausweitung internationaler Handelsbeschränkungen und protektionistische Tendenzen dämpfend auf die Akquisitions- und Transaktionsvolumina wirken.

2. Darstellung des Geschäftsverlaufs und der Entwicklungstätigkeit

Das Entwicklungsportfolio der PAION-Gruppe besteht im Wesentlichen aus Remimazolam mit seinen drei Indikationen Kurzsedierung, Allgemeinanästhesie und Sedierung auf der Intensivstation.

Remimazolam

Remimazolam ist ein ultrakurz wirksames intravenöses Benzodiazepin-Sedativum und -Anästhetikum, das bereits positive Ergebnisse in klinischen Phase-III-Studien gezeigt hat. Im menschlichen Körper wird Remimazolam von Gewebe-Esterasen, einer weit verbreiteten Art von Enzymen, zu einem inaktiven Metaboliten abgebaut und nicht über cytochromabhängige Abbauewege in der Leber. Wie bei anderen Benzodiazepinen steht mit Flumazenil ein Gegenmittel zur Verfügung, um bei Bedarf die Sedierung und Narkose des Patienten wieder rasch beenden zu können. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in klinischen Studien bei rund 2.400 Probanden und Patienten gezeigt. Die bisherigen Daten deuten darauf hin, dass Remimazolam einen raschen Wirkeintritt und ein schnelles Abklingen der Wirkung hat und dabei ein günstiges kardiorespiratorisches Sicherheitsprofil besitzt.

PAION hat die klinische Entwicklung von Remimazolam für Kurzsedierungen in den USA abgeschlossen. Der US-amerikanische Lizenznehmer Cosmo plant in Kürze die Einreichung des Zulassungsantrags in der Kurzsedierung und ist verantwortlich für alle weiteren Entwicklungsaktivitäten in den USA. In Japan hat der Remimazolam-Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag in der Allgemeinanästhesie im Dezember 2018 eingereicht und in China beantragte der Lizenznehmer Yichang Humanwell im November 2018 die Marktzulassung in der Kurzsedierung. In Europa hat PAION eine Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie im Juli 2018 gestartet, für die der Abschluss der Patientenrekrutierung bis Ende 2019 erwartet wird.

Zusätzlich zur Kurzsedierung und Allgemeinanästhesie und basierend auf den positiven Ergebnissen einer Phase-II-Studie ist die Sedierung auf der Intensivstation (für mehr als 24 Stunden nach der Operation) eine weitere mögliche attraktive Indikation für eine Weiterentwicklung in Europa durch PAION selbst und in den verpartnerten Territorien durch die Lizenznehmer.

Remimazolam ist verpartnert in den USA (Cosmo Pharmaceuticals), Japan (Mundipharma), China (Yichang Humanwell), Kanada (Pharmascience), Russland/GUS (R-Pharm), der Türkei und der MENA-Region (TR-Pharm) und Südkorea (Hana Pharm). In allen anderen Märkten außerhalb der EU steht Remimazolam zur Lizenzierung zur Verfügung.

¹⁰ Ernst & Young: 2019 EY M&A Firepower report: When data and technology expedite growth, how can deal-making power the value equation?, 2018; Deloitte Centre for Health Solutions: Unlocking R&D productivity: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2018, 2018; PwC Health Research Institute: Top health industry issues of 2019: The New Health Economy comes of age, 2018; Commerzbank Research: Economic and Market Monitor – Chart Book February 2019.

Markt für Kurzsedierungen

PAION schätzt auf Basis externer Quellen (Symphony Health Solutions, Centers for Disease Control and Prevention) und eigener Projektionen, dass im Jahr 2013 ca. 43 Millionen Kurzsedierungen in den USA erfolgt sind; die meisten davon außerhalb von Krankenhäusern.

Das Wachstum des Kurzsedierungsmarktes in den USA wird seit vielen Jahren durch die Zunahme medizinischer Eingriffe mit Kurzsedierungen getrieben, wie z. B. Koloskopien, sowie durch eine zunehmende allgemeine Nachfrage nach Vorsorgeuntersuchungen. Laut iData Research, das mittels umfangreichen Zugriffs auf US-amerikanische Datenbanken historische Trends untersucht und Prognosen für Eingriffe in den USA abgibt, wurden 2015 26,7 Mio. Koloskopien und Endoskopien in den USA berichtet, und die Zahl wird voraussichtlich mit einer durchschnittlichen Rate von 2,6 % pro Jahr bis 2020 wachsen. PAION schätzt, dass 75 % der Koloskopien und Endoskopien ambulant durchgeführt werden.

Regelmäßige Koloskopien für Menschen im Alter ab 50 Jahren werden von allen großen Krankenkassen empfohlen und abgedeckt, einschließlich denen des „Centers for Medicare und Medicaid Services („CMS“)“, einer US-Bundesbehörde, die das nationale Sozialversicherungsprogramm verwaltet. Durch eine wirksame Vorsorge wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Krankheiten wie Krebs vermindert und somit das Leid für die Patienten sowie die damit assoziierte finanzielle Belastung der Kostenträger reduziert. Die Statistiken zeigen, dass die Rate der Darmkrebsdiagnosen in den USA für Personen ab 50 Jahren im Zeitraum von 2005 bis 2015 um 30 % gesunken ist, zum Teil, weil sich mehr Menschen dem empfohlenen Screening unterzogen haben. Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebsart und die dritthäufigste Ursache für Krebstod in den USA. Trotz des Rückgangs der Darmkrebs-Sterberaten als Folge der Früherkennung wurde im Jahr 2010 berichtet, dass nur 59 % der Menschen ab 50 Jahren, für die ein Screening empfohlen wurde, Darmkrebstests nach den aktuellen Richtlinien erhalten haben. Der Endoskopiemarkt in der Gastroenterologie stellt mit ca. 20 Mio. Eingriffen pro Jahr in den USA und einem stabilen Wachstum das lukrativste Marktsegment für Remimazolam in der Kurzsedierung dar.

Derzeit sind Propofol und Midazolam – beide generisch – die am häufigsten verwendeten Substanzen in der Kurzsedierung. PAION schätzt, dass diese zwei Substanzen einen Marktanteil von jeweils rund 50 % in Bezug auf den ambulanten Markt für Koloskopien in den USA haben. Das Propofol-Label schreibt die Anwesenheit eines Anästhesisten während des gesamten Verfahrens vor, da Propofol potentiell kardiodepressive Effekte und respiratorische Depressionen induziert, was zu zusätzlichen Kosten und höheren Risiken führt, da für Propofol kein Gegenmittel zur Verfügung steht, um bei Bedarf die Sedierung wieder rasch beenden zu können. Für Midazolam sind diese möglichen Nebenwirkungen weniger ausgeprägt und haben eine andere Relevanz, da eine unerwünscht tiefe Sedierung mit Flumazenil aufgehoben werden kann. Midazolam hat einen langsameren Wirkeintritt und eine längere Wirkdauer, wodurch sich Auswirkungen auf den Patientendurchsatz und die Effizienz insgesamt ergeben können.

In den USA wird erwartet, dass die zunehmende Anzahl an Untersuchungen zu einem leistungsorientierten Abrechnungssystem führen wird, das zu einer besseren Anpassung der Zahlungen an eine hohe Untersuchungsqualität führen soll. Dies würde bedeuten, dass kosteneffiziente Medikamente mit einem klinischen Nutzen in größerem Umfang genutzt werden und

dass weiterhin Prämien für innovative Medikamente mit einem starken klinischen Profil bezahlt werden. Daher geht PAION davon aus, dass Bedenken im Zusammenhang mit den Gesamtkosten der Verfahren, getrieben durch die Notwendigkeit der Überwachung durch Anästhesisten bei der Anwendung von Mitteln wie Propofol, Auswirkungen auf die Wahl von Arzneimitteln für Kurzsedierungen haben werden. Allein die Kosten im Zusammenhang mit Anästhesie-Dienstleistungen bei gastrointestinalen Endoskopieverfahren werden auf USD 1,3 Milliarden im Jahr 2009 geschätzt.¹¹ Dementsprechend erwartet PAION, dass Erstattungsregelungen der nationalen und kommerziellen Gesundheitssysteme wie Medicare, die in Abhängigkeit von der Anwesenheit eines Anästhesisten unterschiedlich hohe Beträge an Ärzte und/oder Patienten erstatten, potentiell die Nachfrage nach Produkten positiv beeinflussen, bei deren Anwendung die Anwesenheit eines Anästhesisten nicht erforderlich ist.

PAION geht davon aus, dass Remimazolam, vorbehaltlich der FDA-Zulassung (FDA = Food and Drug Administration; US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde) mit einem Sicherheitslabel vergleichbar mit dem von Midazolam, von den anstehenden Veränderungen hinsichtlich der Erstattungsregelungen profitieren könnte. Wenn es unter Aufsicht eines Gastroenterologen verabreicht werden könnte, wäre Remimazolam in der Lage, eine wettbewerbsfähige Alternative zu Midazolam anzubieten. Dies basiert auf seinem verbesserten Effizienzprofil im Vergleich zu Midazolam.

PAION evaluiert derzeit die Möglichkeit einer Einreichung eines Zulassungsantrags (MAA = Marketing Authorization Application) für Remimazolam in der Kurzsedierung in **Europa** bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) auf Basis des abgeschlossenen US-Entwicklungsprogramms.

In der EU schätzt PAION derzeit auf Basis eigener Projektionen für die Kurzsedierung ein Spitzenumsatzpotential in Höhe von ca. EUR 75 Mio. jährlich. Im Gegensatz zum US-amerikanischen Markt, der über eine große eigenständige Infrastruktur für ambulante chirurgische Eingriffe verfügt, findet die Kurzsedierung in Europa hauptsächlich Anwendung im Krankenhaus, bei der Anästhesisten die Gesamtverantwortung für die Sedierung von Patienten tragen. Dies birgt ein hohes Synergiepotential mit der geplanten Vermarktung von Remimazolam für die Verwendung in der Allgemeinanästhesie.

Markt für Allgemeinanästhesie

Basierend auf öffentlich verfügbaren Statistiken zu Eingriffen und Operationen in der EU sowie Marktforschung schätzt PAION, dass in der **EU** jedes Jahr ca. 29 Millionen Operationen unter einer Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Davon werden ca. 10 Millionen Eingriffe bei Hochrisikopatienten vorgenommen (American Society of Anesthesiologists-("ASA")-Klassifikationen III oder höher), die besonders anfällig für hämodynamische Instabilität sind. Ca. 55 % aller Anästhesien sind balancierte Anästhesien, d. h. eine Kombination von intravenösen Mitteln und Narkosegasen, ca. 20 % sind intravenöse Anästhesien (TIVA) mit Propofol und die restlichen ca. 25 % entfallen

¹¹ Liu, H. et al. (2012): Utilization of Anesthesia Services During Outpatient Endoscopies and Colonoscopies and Associated Spending in 2003-2009, The Journal of the American Medical Association, 2012 307(11):1178-1184; Al-Awabdy, B. und Wilcox, C.M. (2013): Use of anesthesia on the rise in gastrointestinal endoscopy, World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, Januar 2013 5(1): 1-5.

auf Regionalanästhesien (z. B. epidurale Anästhesien). PAIONs Marktforschung zufolge werden in der EU für die Allgemeinanästhesie derzeit hauptsächlich Propofol (vor allem für die Einleitung) und Narkosegase, meistens in Verbindung mit intravenösen Opioiden, verwendet.

Die Fallzahlen in der EU werden voraussichtlich weiterhin durch das Altern der Bevölkerung zunehmen. PAION rechnet in der EU mit einer zukünftig steigenden Anzahl und Komplexität der medizinischen Eingriffe bei der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose, ebenfalls getrieben durch die erwartete weitere Alterung der Bevölkerung. Die Allgemeinanästhesie wird bei älteren Patienten häufiger als noch vor einigen Jahren angeboten, so dass die Wahl einer individuellen Anästhesie abhängig von der Art der Operation, der zugrundeliegenden Krankheit und der Beurteilung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands des Patienten, einschließlich der Begleiterkrankungen, getroffen wird.

Dementsprechend erwartet PAION, dass in der EU die Nachfrage nach sichereren Mitteln mit geringen Atemwegs- und Herz-Kreislauf-depressiven Effekten in den kommenden Jahren zunehmen wird. Dadurch ergeben sich erfolversprechende Möglichkeiten für Anästhetika mit einem verbesserten Sicherheitsprofil wie Remimazolam, selbst zu höheren Preisen im Vergleich zu bestehenden generischen Substanzen. Ähnliche Entwicklungen erwartet PAION vorbehaltlich weiterer Marktforschung auch für die USA und andere wichtige internationale Märkte. In der EU schätzt PAION derzeit auf Basis eigener Projektionen für die Allgemeinanästhesie ein Spitzenumsatzpotential in Höhe von ca. EUR 150 Mio. bis EUR 200 Mio. jährlich.

Bei Erwachsenen sind Schädigungen des Herzmuskels bei nichtherzchirurgischen Eingriffen (MINS; Myocardial Injury in Noncardiac Surgery) die häufigste kardiovaskuläre Komplikation, die im Zusammenhang mit derartigen Eingriffen auftritt. Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass intraoperative Schädigungen des Herzmuskels im Rahmen nichtherzchirurgischer Eingriffe bei etwa 8 % der weltweit jährlich ca. 200 Millionen Patienten auftreten und zu einer höheren Morbidität führen; so sterben ca. 10 % der Patienten, die eine solche Schädigung erleiden, innerhalb von 30 Tagen nach dem jeweiligen Eingriff. Als Ursache hierfür wird unter anderem ein (zu) niedriger Blutdruck und eine damit einhergehende zeitweilige Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff während des Eingriffs vermutet.¹² Auf Basis der bisher vorliegenden Sicherheitsdaten könnte Remimazolam durch die Verringerung intraoperativer Blutdruckabfälle einen signifikanten Beitrag zur Senkung dieser Mortalitätsrate beitragen.

Markt für Sedierung auf der Intensivstation

Der Plan zur weiteren Entwicklung von Remimazolam für die Verwendung zur Sedierung auf der Intensivstation basiert auf PAIONs Erwartung, dass die Sedierung auf der Intensivstation ein attraktives Marktpotential besitzt. Auf Grundlage von 2012 im Critical Care Medicine veröffentlichten Daten zur durchschnittlichen Behandlungsdauer auf Intensivstationen in Tagen pro Jahr in den USA sowie wissenschaftlichen Zeitschriftenartikeln aus der Intensive Care Medicine von 2012, in denen unter anderem die Anzahl der Einlieferungen auf Intensivstationen pro Jahr und die Anzahl von Erwachsenenbetten auf Intensivstationen in verschiedenen Ländern der EU erhoben wurden,

¹² Khan, J. et al. (2014): Myocardial injury after noncardiac surgery, *Current Opinion in Cardiology*, 2014 Jul, 29(4):307-11; Abbott, T. E. F. et al. (2019): Depth of Anesthesia and Postoperative Delirium, in *JAMA*, 2019, 321(5):459-460.

schätzt PAION, dass in der EU und den USA zusammen ungefähr 14 Millionen Patiententage auf Intensivstationen mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung pro Jahr anfallen. PAION erwartet durch die in beiden Regionen alternde Bevölkerung den Anstieg dieser Zahl in den kommenden Jahren und geht davon aus, dass gerade vor diesem Hintergrund die Nachfrage nach sicheren Medikamenten zur Sedierung wie Remimazolam steigen wird, da ältere Patienten deutlich häufiger von systemischen Erkrankungen betroffen sind.

PAION wurde wiederholt von international renommierten Anästhesisten bestätigt, dass die Sedierung auf der Intensivstation ein attraktives Marktpotential besitzt. Allerdings wäre die Entwicklung auch mit dem höchsten Risiko von Nebenwirkungen verbunden, da es sich um schwerst- kranke Patienten handelt. Aus diesem Grund steht für PAION zunächst die Entwicklung in der Allgemeinanästhesie im Vordergrund.

Klinische Entwicklung

Klinische Entwicklung	
Phase-II- und -III-Studien	Phase-I-Studien
Kurzsedierung (USA) - abgeschlossen	
Phase IIa Einfachgabe (Magenspiegelung) (100)	Phase I Einfachgabe in gesunden Probanden (81)
Phase IIb Mehrfachgabe (Darmspiegelung) (161)	Phase Ib Mehrfachgabe (Darmspiegelung) bei gesunden Probanden (51)
Phase III (Darmspiegelung) (461)	Phase I Pharmakokinetik (Nierenfunktionsstörung) (22)
Phase III ASA III/IV (Darmspiegelung) (79)	Phase I Thorough QT-Studie (54)
Phase III (Bronchoskopie) (446)	Phase I Untersuchung auf Missbrauchspotential
	• Intravenöse Verabreichung (40)
	• Orale Bioverfügbarkeit (14)
	• Orale Verabreichung mit Alkohol (20)
	• Intranasale Verabreichung (12)
Allgemeinanästhesie (Japan) - abgeschlossen	
Phase II Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen bei Operationen (85)	Phase I Bolus bei gesunden Probanden (42)
Phase II/III Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen bei Operationen (375)	Phase Ib Infusion bei gesunden Probanden (10)
Phase III in ASA III oder höher bei Operationen (62)	Phase I Leberinsuffizienz (USA) (20)
Allgemeinanästhesie (EU)	
Phase II in der Herzchirurgie (90)	Phase I PK-/PD-Modellierungsstudie (EEG) bei gesunden Probanden (20)
Phase III in der Herzchirurgie (23)*	
Phase III in der Allgemeinen Chirurgie (ca. 500)**	
Sedierung auf der Intensivstation (Japan)	
Phase II bei Patienten auf der Intensivstation (49)*	
Studien in anderen Territorien	
Phase III - Allgemeinanästhesie - Russland (150)	Phase I Einmalgabe ansteigende Dosis - China (62)
Phase III - Allgemeinanästhesie - Südkorea (198)	Phase I Dauerinfusion - China (12)
Phase II - Kurzsedierung - China (150)	
Phase III - Kurzsedierung - China (480)	
Phase IIa Dosisfindungsstudie - China (24)	

Patienten-/Probandenzahlen in Klammern

*) Studien vor Erreichung der geplanten Rekrutierungsanzahl beendet, keine Sicherheitsbedenken

***) Laufende Studie

Kurzsedierung bei kleinen Eingriffen (USA + China)

Mit insgesamt acht Phase-I-, zwei Phase-II- und drei Phase-III-Studien in der Indikation Kurzsedierung betrachtet PAION das klinische Entwicklungsprogramm für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA als abgeschlossen. In China wurden ebenfalls eine Phase-II- und eine Phase-III-Studie erfolgreich abgeschlossen.

In der ersten Anwendung am Menschen wurde ein breiter Dosierungsbereich untersucht – von keinem Effekt bis hin zum Bewusstseinsverlust (welcher für Kurzsedierung nicht erwünscht ist, aber indikativ ist für die Einleitung von Allgemeinanästhesien). Auf Basis dieser Ergebnisse umfasste die nächste Studienreihe eine Studie zur Darmspiegelung an gesunden Freiwilligen und eine Phase-IIa-Studie zu Magenspiegelungen. Diese Studien bestätigten die Notwendigkeit für eine 50 %-ige Dosisreduktion in Kombination mit Opioiden (bei Darmspiegelung) und waren die Grundlage für die Phase-IIb-Studie bei Koloskopie-Patienten. In dieser Studie wurde ein festgelegtes Dosierungsschema getestet, und die niedrigste Anfangsdosierung wurde im Phase-III-Programm verwendet.

Die erste Phase-III-Studie in den USA wurde 2016 erfolgreich abgeschlossen; der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit wurde erreicht. Die Phase-III-Studie wurde mit insgesamt 461 Patienten in 13 US-Studienzentren durchgeführt und diente dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo (und mit Midazolam als Ergänzungsmedikation) bei Koloskopiepatienten zu untersuchen. Zusätzlich enthielt die Studie einen Open-Label-Midazolam-Arm.

Der primäre Endpunkt der Studie war aus folgenden Endpunkten zusammengesetzt: keine Notwendigkeit für Ergänzungsmedikation, komplette Durchführung des Eingriffs und nicht mehr als fünf Verabreichungsdosen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls. Der primäre Endpunkt wurde in 91,3 % der Patienten in der Remimazolam-Gruppe und 1,7 % in der Placebo-Gruppe (einschließlich Midazolam als Ergänzungsmedikation) erreicht.

Wichtige sekundäre Endpunkte zeigten, dass die Remimazolam-Gruppe eine mediane Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs von 4,0 Minuten (Placebo: 19,5 Minuten) benötigte und die durchschnittliche Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins der Patienten bei 7,2 Minuten (Placebo: 21,3 Minuten) lag. Darüber hinaus dauerte es nach Aussage der Remimazolam-Patienten 331 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten (Placebo: 572 Minuten).

Es gab keine therapiebedingten schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen in der Studie. Hypotonie trat bei 44,3 % der Remimazolam-Patienten und bei 47,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf und machte den Großteil der Nebenwirkungen in allen Studiengruppen aus. Hypoxie (erniedrigte Sauerstoffwerte im arteriellen Blut) trat bei 1,0 % der Remimazolam-Patienten und bei 3,4 % der Patienten im Placebo-Arm auf.

Die Ergebnisse des „Hopkins Verbal Learning“-Tests, der fünf Minuten nach der Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins durchgeführt wurde und Messwerte zur Erinnerung und zur Merkfähigkeit beinhaltet, sind für Remimazolam im Vergleich zu Placebo alle besser ausgefallen.

Die Patientenzufriedenheit war in allen Gruppen vergleichbar.

Im Open-Label-Midazolam-Arm zeigten Patienten eine mediane Zeit von der Medikationsgabe bis zum Beginn des Eingriffs von 19,0 Minuten und eine durchschnittliche Zeit vom Ende des Eingriffs bis zum vollen Bewusstsein von 15,7 Minuten. Bei den Midazolam-Patienten dauerte es 553 Minuten, bis sie ihren Normalzustand wieder erreicht hatten.

Das US-Phase-III-Programm beinhaltet darüber hinaus eine zweite konfirmatorische, prospektive, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit einem Open-Label-Midazolam-Arm mit 446 Bronchoskopiepatienten.

Die Studie wurde 2017 erfolgreich abgeschlossen; der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit wurde erreicht. Die Phase-III-Studie wurde mit insgesamt 446 Patienten in 15 US-Studienzentren durchgeführt und diente dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo (und mit Midazolam als Ergänzungsmedikation) bei Bronchoskopiepatienten zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt der Studie war aus folgenden Parametern zusammengesetzt: keine Notwendigkeit für Ergänzungsmedikation, vollständige Durchführung des Eingriffs und nicht mehr als fünf Verabreichungsdosen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls für Remimazolam/Placebo und nicht mehr als drei Verabreichungsdosen innerhalb eines 12-Minuten-Intervalls für Midazolam. Der primäre Endpunkt wurde in 82,5 % der behandelten Patienten in der Remimazolam-Gruppe und 3,4 % in der Placebo-Gruppe erreicht (p-Wert < 0,0001). Wichtige sekundäre Endpunkte zeigten, dass die Remimazolam-Gruppe eine mediane Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs von 5,0 Minuten (Placebo: 17,0 Minuten) benötigte und die mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins der Patienten bei 6,0 Minuten (Placebo: 14,0 Minuten) lag. Darüber hinaus dauerte es im Median nach subjektivem Empfinden der Remimazolam-Patienten 404 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten (Placebo: 935 Minuten).

Im Open-Label-Midazolam-Arm wurde die erfolgreiche Durchführung des Eingriffs in 34,8 % der Patienten erreicht. Midazolam-Patienten zeigten eine mediane Zeit vom Beginn der Medikationsgabe bis zum Beginn des Eingriffs von 16,0 Minuten und eine mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins von 12,0 Minuten. Bei den Midazolam-Patienten dauerte es im Median 479 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten.

Im Rahmen des US-Phase-III-Entwicklungsprogramms wurde auch eine Sicherheitsstudie mit Remimazolam in ASA-III/IV-Koloskopiepatienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV) durchgeführt, die 2017 erfolgreich abgeschlossen wurde. Die Studie wurde mit insgesamt 79 Hochrisikopatienten durchgeführt und diente dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo (und mit Midazolam als Ergänzungsmedikation) bei Koloskopiepatienten zu untersuchen. Sie beinhaltete auch eine mit Midazolam behandelte Patientengruppe (Open-Label), in der Midazolam gemäß US-Zulassungsetikett dosiert wurde. Die Studie bestätigte sowohl das in allen früheren Studien gezeigte Sicherheitsprofil als auch die Verträglichkeit von Remimazolam in einer schwerkranken Patientenpopulation. Insgesamt zeigte Remimazolam eine gute Atem- und Herz-Kreislauf-Stabilität im Vergleich zu Placebo mit Midazolam als Ergänzungsmedikation. In beiden Gruppen wurden keine besorgniserregenden Nebenwirkungen

berichtet. Darüber hinaus waren die Wirksamkeit und Effizienzsteigerungen vergleichbar mit den beiden positiven konfirmatorischen US-Phase-III-Studien bei Koloskopie- und Bronchoskopiepatienten. So wurden 84,4 % der Patienten in der Remimazolam-Gruppe und 0 % in der Placebo-Gruppe erfolgreich behandelt (beinhaltet keine Notwendigkeit der Gabe von Ergänzungsmedikation und nicht mehr als fünf Verabreichungsdosen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls). Weitere wichtige Endpunkte zeigten, dass die Remimazolam-Gruppe eine mediane Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs von 5,0 Minuten (Placebo: 18,5 Minuten) benötigte und die mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollständigen Bewusstseins der Patienten bei 3,0 Minuten (Placebo: 5,0 Minuten) lag. Im Vergleich dazu wurden 12,9 % der Midazolam-Patienten erfolgreich behandelt. Midazolam-Patienten zeigten eine mediane Zeit von der Medikationsgabe bis zum Beginn des Eingriffs von 19,0 Minuten und eine mediane Zeit vom Ende des Eingriffs bis zur Wiedererlangung des vollen Bewusstseins von 7,0 Minuten.

Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse der drei Phase-III-Studien:

	Remimazolam	Placebo	Midazolam (Open Label)*
Primärer Endpunkt erreicht	82,5–91,3 %	0,0–3,4 %	12,9–34,8 %
Zeit von der Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs	4,0–5,0 Min	17–19,5 Min	16,0–19,0 Min
Zeit vom Ende des Eingriffs bis zum vollen Bewusstsein	3,0–7,2 Min	5,0–21,3 Min	7,0–15,7 Min
Zeit bis zum Erreichen des Normalzustands	331–404 Min	572–935 Min	478,5–553 Min

*) Nicht relevant für Produktlabel

Basierend auf den Ergebnissen von präklinischen und Phase-I-Studien sowie in Absprache mit der FDA hat PAION zusätzliche Phase-I-Studien durchgeführt, um das Missbrauchspotential von Remimazolam genauer beurteilen zu können. Dabei wurden zwei Aspekte untersucht: ob Remimazolam in Kombination mit Alkohol unsachgemäß als KO-Droge und ob es missbräuchlich intranasal verwendet werden könnte. Im November 2017 hat die FDA mitgeteilt, dass das von PAION durchgeführte Programm zum Missbrauchspotential als ausreichend angesehen wird, um die notwendigen Daten zum Missbrauchspotential von Remimazolam beim Menschen zur Verfügung zu stellen. PAION betrachtet damit das klinische Entwicklungsprogramm für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA als abgeschlossen.

Im Juli 2018 hielt PAIONs Lizenznehmer Cosmo zusammen mit Teilnehmern von PAION ein Pre-NDA-Meeting (NDA = New Drug Application; Marktzulassungsantrag) mit der FDA für Remimazolam in der Kurzsedierung.

Pre-NDA-Meetings mit der FDA stellen den letzten Meilenstein der Medikamentenentwicklung vor der Einreichung eines Zulassungsantrags dar. Diese Treffen ermöglichen es den Unternehmen, sich mit der FDA über die Eignung der Unterlagen für eine Zulassung sowie den Zulassungsprozess und das gewünschte Produktlabel auszutauschen.

Beim Pre-NDA-Meeting mit der FDA ergaben sich keinerlei Hinweise, die der Einreichung des Zulassungsantrags wie geplant entgegenstehen würden.

Allgemeinanästhesie (Japan, EU, Russland, China + Südkorea)

Zum Einsatz von Remimazolam für die Allgemeinanästhesie wurden insgesamt sechs Phase-I-, drei Phase-II- und vier Phase-III-Studien durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk lag in den klinischen Programmen auf hämodynamischer Stabilität, die einen wichtigen medizinischen Bedarf in der Allgemeinanästhesie adressiert. Präklinische Daten hatten darauf hingewiesen und klinische Daten haben bestätigt, dass mit Remimazolam eine bessere hämodynamische Stabilität erreicht werden kann als mit Propofol.

Das japanische Programm startete mit einer vergleichenden Phase-I-Studie, die auf PAIONs erster klinischer Studie an Menschen basierte, und ergab ein identisches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil. Im nächsten Schritt wurde eine Phase-I-Studie mit kontinuierlicher Infusion durchgeführt, um die Dosierung für Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie zu bestimmen. Die aufgrund der danach durchgeführten Phase-II-Studie als sicher und effektiv eingestuftes Dosierungen für Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose wurden anschließend in den japanischen Phase-III-Studien verwendet. Die Studien bestätigten die Sicherheit und Effektivität als Narkosemittel sowie ein verbessertes hämodynamisches Profil gegenüber Propofol.

Damit die japanischen Daten für eine Zulassung in Europa verwendet werden können, wurden in der 2014 in Deutschland im Rahmen des europäischen Entwicklungsprogramms durchgeführten Phase-II-Studie dieselben Dosierungen zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt. Diese Studie lieferte weitere Belege für ein potentiell vorteilhaftes hämodynamisches Profil von Remimazolam. Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit) für eine Allgemeinanästhesie wurde insgesamt von 98 % der Patienten in den Remimazolam-Dosis-Gruppen und bei 96 % in der Propofol/Sevofluran-Gruppe erreicht. Damit wurde eine ausgezeichnete Wirksamkeit in allen Behandlungsgruppen gezeigt. Der schnelle und verlässliche Eintritt ebenso wie das schnelle Abklingen der Wirkung waren wie erwartet vergleichbar in allen Behandlungsgruppen und bestätigen, dass Remimazolam ein dem Propofol ähnliches schnellwirkendes sedatives Profil besitzt.

Eines der wichtigsten Ziele dieser Studie war es, die hämodynamische Stabilität von Remimazolam bei herzchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu Propofol/Sevofluran zu untersuchen. Die Gabe von Propofol und Sevofluran führt bekanntermaßen zu Blutdruckabfällen. Um diese Effekte zu analysieren, wurde in der Studie eine beträchtliche Anzahl von Parametern untersucht. Remimazolam konnte dabei die verbesserte hämodynamische Stabilität, die bereits in der Phase-III-Studie von Ono gezeigt wurde, bestätigen.

Auf Basis dieser positiven Daten startete im August 2015 in Europa eine multinationale, multizentrische, randomisierte, einfach blinde Propofol-kontrollierte, konfirmatorische Phase-III-Studie bei Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Aufgrund des komplexen Studiendesigns in der Herzchirurgie gab es jedoch Schwierigkeiten bei der Rekrutierung. Trotz intensiver Bemühungen, die Patientenrekrutierung zu beschleunigen, ließ sich das Studiendesign nicht adäquat in die klinische Praxis übertragen. Daher beschloss PAION im Februar 2016,

die Studie nicht fortzusetzen, um eine langwierige und teure Fortführung in diesem Studiendesign zu vermeiden. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Nachfolgend evaluierte PAION die Möglichkeiten der Weiterentwicklung des klinischen Entwicklungsprogramms von Remimazolam in der EU. In Abstimmung mit führenden Meinungsbildnern in der Allgemeinanästhesie hat PAION eine Phase-I-Studie erfolgreich durchgeführt, die der Festlegung wesentlicher Elemente sowie der Berechnung der Patientenzahl der geplanten Phase-III-Studie diente. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-I-Studie, nachfolgender Simulationen und den wissenschaftlichen Beratungsgesprächen mit der zuständigen europäischen Regulierungsbehörde EMA zur Festlegung des neuen europäischen Phase-III-Programms hat PAION im Juli 2018 eine klinische Phase-III-Studie in der EU mit Remimazolam für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie gestartet.

Die randomisierte, einfach-blinde, Propofol-kontrollierte, konfirmatorische Phase-III-Studie wird ungefähr 500 ASA-III/IV-Patienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV), die sich keiner Notfalloperation unterziehen, in mehr als 20 europäischen Studienzentren einschließen. Der Abschluss der Patientenrekrutierung wird bis Ende 2019 erwartet.

Das primäre Studienziel besteht darin, zu zeigen, dass Remimazolam in seiner Wirksamkeit zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie während einer geplanten Operation im Vergleich zu Propofol nicht unterlegen ist ("Non-Inferiority"). Das sekundäre Hauptziel ist es, eine überlegene hämodynamische Stabilität (Vermeidung intraoperativen Blutdruckabfalls sowie der Notwendigkeit der Verabreichung blutdrucksteigernder Mittel) von Remimazolam im Vergleich zu Propofol zu zeigen.

Die Studie wurde in Absprache mit führenden europäischen Meinungsbildnern in der Allgemeinanästhesie entwickelt. Auf Basis der im Januar 2018 erfolgten wissenschaftlichen Konsultation mit der europäischen Zulassungsbehörde EMA geht PAION davon aus, dass eine positive Phase-III-Studie zusammen mit den früheren schon in Europa und Japan durchgeführten klinischen Studien für die Einreichung eines Zulassungsantrags in der Indikation Allgemeinanästhesie in der EU ausreichend sein sollte.

PAIONs Lizenznehmer R-Pharm hat im November 2018 den erfolgreichen Abschluss einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben und PAIONs Lizenznehmer Hana Pharm hat im Oktober 2018 die Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie erfolgreich abgeschlossen.

Sedierung auf der Intensivstation

In Japan wurde von PAIONs früherem Lizenznehmer Ono eigenständig eine Phase-II-Studie für die Sedierung auf der Intensivstation initiiert. In vereinzelten Fällen wurden nach längeren Gaben höhere Remimazolam-Plasmaspiegel als von Ono erwartet festgestellt, wie es auch für vergleichbare Substanzen bekannt ist. Dennoch wurde die explorative Studie 2013 von Ono vorzeitig beendet. Die Patienten wurden erfolgreich sediert und es wurden keine schwerwiegenden, unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Das Phänomen der erhöhten Remimazolam-Plasmaspiegel wurde daraufhin sorgfältig mittels einer Serie von präklinischen Tests und pharmakokinetischen Modellierungen untersucht. In keinem der durchgeführten Experimente konnten die Befunde nachvollzogen oder ein Erklärungsmodell für die erhöhten Plasmaspiegel gefunden werden. Die weitere Analyse hat ergeben, dass solche pharmakokinetischen Abweichungen häufig beim Einsatz von Sedierungsmitteln wie Midazolam und Propofol auf der Intensivstation beobachtet werden und die wahrscheinlichste Erklärung dafür die Schwere der Erkrankung der Patienten auf der Intensivstation ist. Die weitere Entwicklung des Programms „Sedierung auf der Intensivstation“ ist Teil des zukünftigen Remimazolam-Entwicklungsplans, der nach Vorliegen der dafür notwendigen Finanzmittel in Angriff genommen werden könnte.

Pädiatrische Entwicklung

Ein weiteres Feld mit großem klinischen Bedarf ist die Anwendung in der Pädiatrie, die für die Zeit nach der jeweils ersten Zulassung verpflichtend in der EU und den USA entwickelt werden muss.

Die Ziele der Sedierung und der Allgemeinanästhesie sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern die gleichen: Ermöglichen einer sicheren und erfolgreichen Durchführung diagnostischer, chirurgischer oder zahnärztlicher Eingriffe bei gleichzeitiger Minimierung von Stress und Beschwerden für den Patienten. Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung pädiatrischer Erkrankungen haben zu einem Anstieg der Anzahl schmerzhafter oder belastender Verfahren geführt, für die viele Kinder eine wirksame Sedierung oder Allgemeinanästhesie benötigen. Während bei Erwachsenen viele Eingriffe mit örtlicher Betäubung und verbaler Absicherung durchgeführt werden können, ist dies bei Kindern und Jugendlichen oft nicht möglich. Vor allem bei Kindern sind Eingriffe oft zu angsteinflößend, zu schmerzhaft oder müssen bei unkooperativen, kranken oder Kindern mit Schmerzen durchgeführt werden. PAION hat der EMA 2018 einen pädiatrischen Prüfplan vorgelegt. Vorbehaltlich der Zustimmung der EMA zu diesem Entwicklungsplan ist die Durchführung der verschiedenen Studien über mehrere Jahre hinweg nacheinander geplant, beginnend in der Kurzsedierung, gefolgt von der Allgemeinanästhesie und schließlich der Sedierung auf der Intensivstation. Die klinischen Studien werden zunächst bei Jugendlichen und weitere Studien werden bei immer jüngeren Kindern durchgeführt werden. Parallel dazu werden in den Studien nach anfänglich leichteren Grunderkrankungen im späteren Verlauf des Entwicklungsprogramms auch schwerere Krankheitsbilder eingeschlossen werden.

Partnerschaften, regulatorische und kommerzielle Aktivitäten

Entwicklungs- und Vermarktungsk Kooperationen mit Partnern mit lokalem Know-how oder einem spezifischen therapeutischen Fokus in Bezug auf Remimazolam stellen eine effektive Möglichkeit dar, die Finanzierung und Weiterentwicklung von Remimazolam und die spätere Vermarktung in internationalen Märkten, in denen keine eigenen aktiven Vertriebs- und Marketingaktivitäten beabsichtigt sind, zu unterstützen. PAION erwartet, dass die bestehenden Lizenznehmer die Entwicklung von Remimazolam auf Grundlage der Daten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm in den USA, Japan und Europa fortsetzen werden. Dadurch kann PAION anschließend mittel- und

langfristig zusätzliche Daten und Zahlungen im Rahmen der bestehenden Vereinbarungen erhalten. Um das Potential von Remimazolam voll auszunutzen, ist es PAIONs erklärtes Ziel, unmittelbar nach einer möglichen Zulassung Remimazolam in ausgewählten europäischen Märkten selbst zu vermarkten. PAION ist gut positioniert, auch weitere Lizenznehmer zu finden. Pharmaunternehmen müssen zunehmend neue Substanzen zu ihrem Produktportfolio hinzufügen, die ihre Wirksamkeit bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung unter Beweis gestellt haben sowie eine ökonomisch attraktive Alternative im globalen von zunehmendem Kostenbewusstsein geprägten Healthcare-Umfeld darstellen.

Remimazolam ist verpartnert in den USA (Cosmo Pharmaceuticals), Japan (Mundipharma), China (Yichang Humanwell), Kanada (Pharmascience), Russland/GUS (R-Pharm), der Türkei und der MENA-Region (TR-Pharm) und Südkorea (Hana Pharm). In allen anderen Märkten außerhalb der EU steht Remimazolam zur Lizenzierung zur Verfügung.

PAIONs **chinesischer** Remimazolam-Lizenznehmer Yichang Humanwell hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der chinesischen Arzneimittelzulassungsbehörde (National Medical Products Administration, NMPA) im November 2018 eingereicht.

PAIONs **japanischer** Remimazolam-Lizenznehmer Mundipharma hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bei der japanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) im Dezember 2018 eingereicht.

Gemeinsam mit Cosmo hat PAION den Marktzulassungsantrag für die Kurzsedierung in den **USA** soweit vorbereitet, dass er bei der FDA wie geplant in Kürze eingereicht werden kann.

PAIONs **russischer** Remimazolam-Lizenznehmer R-Pharm hat im November 2018 den erfolgreichen Abschluss einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben. R-Pharm plant aktuell die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019.

Für **Kanada** geht PAION derzeit davon aus, dass der Remimazolam-Lizenznehmer Pharmascience den US-amerikanischen Marktzulassungsantrag als Basis für die eigene Einreichung eines Marktzulassungsantrags verwenden wird.

PAIONs Remimazolam-Lizenznehmer TR-Pharm (**Türkei, Naher Osten und Nordafrika**) plant die Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Türkei basierend auf dem Dossier für Japan oder die USA.

PAIONs Remimazolam-Lizenznehmer Hana Pharm hat im Oktober 2018 die Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie erfolgreich abgeschlossen. Vor Einreichung des Marktzulassungsantrags muss zunächst der Produktionsprozess für Remimazolam in **Südkorea** etabliert werden. Entsprechend plant Hana Pharm die Einreichung des Zulassungsantrags 2020.

Für **Europa** evaluiert PAION derzeit die Möglichkeit einer Einreichung eines Zulassungsantrags für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA auf Basis des abgeschlossenen US-Entwicklungsprogramms. Im Rahmen eines sog. Pre-Submission-Meetings mit der EMA für Remimazolam im Februar 2019 wurde das klinische US-Phase-III-Entwicklungsprogramm einschließlich wichtiger Sicherheitsdaten und Ergebnissen zur Wirksamkeit in Hinblick auf einen möglichen Zulassungsantrag in der EU mit der EMA erörtert. Auf Basis dieses

Pre-Submission-Meetings geht PAION davon aus, dass das bestehende Datenpaket ausreichend ist, um den Zulassungsantrag für die Kurzsedierung in der EU stellen zu können.

Pre-Submission-Meetings mit der EMA geben Unternehmen die Möglichkeit, der EMA Fragen zum geplanten Zulassungsantrag für ein Medikament zu stellen, nicht jedoch zur Wahrscheinlichkeit der Genehmigung eines Zulassungsantrags. Daher hat die EMA PAION auch keine Rückmeldung dazu gegeben, ob die Ergebnisse der Studien und der Inhalt des geplanten Zulassungsantrags ausreichen werden, um die Marktzulassung von Remimazolam zu erhalten.

Upfront- und Meilensteinzahlungen (Konzern)			
	Bisher erhalten	Noch maximal ausstehend	Lizenzgebühren
Ono (2007) (Kooperation 2015 beendet)	\$ 8 m	Keine	Keine
Yichang Humanwell, China (2012)	€ 3,5 m ⁶	€ 0,5 m	10 % ⁶
Hana Pharm, S. Korea (2013)	€ 1,5 m ⁴	€ 1,5 m	10 %
R-Pharm, GUS (2013)	€ 1 m	€ 3 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
(T)R-Pharm, Türkei (2013)	€ 1 m	€ 3 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
(T)R-Pharm, MENA (2014)	€ 1,5 m	€ 5,5 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
Pharmascience, Kanada (2014)	€ 0,4 m ¹	ca. € 3,6 m	gestaffelter Prozentsatz (ab 15 %)
Cosmo, USA (2016)	€ 20,0 m ²	€ 42,5 m	20–25 % ³
Mundipharma, Japan (2017)	€ 2 m ⁴	€ 24 m	Bis über 20 % ⁵
Gesamt	€ 36,8 m	ca. € 83,6 m	

- 1) Dieser Betrag bezieht sich auf den im Rahmen der im Juli 2014 durchgeführten Privatplatzierung in Höhe von EUR 4 Mio. erhaltenen Aufschlag auf den Aktienkurs.
- 2) Dieser Betrag umfasst EUR 10 Mio. aus der im Juni 2016 durchgeführten Privatplatzierung sowie der im Februar 2017 durchgeführten Bezugsrechtskapitalerhöhung sowie die 2016 erhaltene Upfrontzahlung in Höhe von EUR 10 Mio.
- 3) Lizenzgebühren können unter bestimmten Bedingungen angepasst werden, betragen aber mindestens 15 % des Nettoumsatzes.
- 4) Teilweise nach dem Stichtag erhalten.
- 5) Gestaffelte Umsatzbeteiligung vom unteren zweistelligen Prozentbereich bis über 20 %
- 6) Bei Eintritt bestimmter Marktbedingungen in China ist PAION verpflichtet, Yichang Humanwell 50 % der bereits erhaltenen Meilensteinzahlungen (teilweise gegen Verrechnung mit den Lizenzgebühren) zurückzuzahlen. In diesem Fall würden die Lizenzgebühren darüber hinaus auf 5 % sinken.

Unsere Vision: Specialty-Pharma-Unternehmen mit eigenem Vertrieb in der EU

Um sich im Bereich der Anästhesie zu einem führenden Unternehmen zu entwickeln, ist die Vorwärtsintegration für PAION vor allem in der EU in naher Zukunft unerlässlich. Vorwärtsintegration bedeutet für PAION nicht nur den Aufbau eines eigenen Vertriebs für die zukünftige Vermarktung von Remimazolam in der EU, sondern darüber hinaus auch die Nutzung dieser Strukturen als Plattform für zukünftige Produkte, um ein größtmögliches Synergiepotential entfalten zu können. Durch die Vorwärtsintegration ergibt sich die Chance, Partner zu finden, da es nur relativ wenige Akteure in diesem Bereich gibt. Gleichzeitig wird dadurch die potentielle Abhängigkeit von bestehenden Partnern verringert. Ziel ist es, mittel- bis langfristig deutlich zu wachsen. Bis dahin soll das Produktportfolio im Anästhesiebereich um innovative Medikamente erweitert werden.

3. Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der PAION AG

a. Ertragslage

Das Jahresergebnis erhöhte sich im Geschäftsjahr 2018 gegenüber dem Vorjahr um TEUR 800 auf einen Jahresüberschuss in Höhe von TEUR 654. Dieser Anstieg ist insbesondere auf niedrigere sonstige betriebliche Aufwendungen zurückzuführen, die im Berichtsjahr aufgrund geringerer Aufwendungen aus Kursdifferenzen und niedrigerer Aufwendungen im Zusammenhang mit Kapitalerhöhungen gegenüber dem Vorjahr deutlich zurückgegangen sind.

Das Jahresergebnis liegt damit im Rahmen der im Vorjahr für 2018 abgegebenen Prognose.

in TEUR	2018	2017	Ergebnisveränderung
Umsatzerlöse	1.026	1.043	-17
Sonstige betriebliche Erträge	264	592	-328
Personalaufwand	-1.785	-1.725	-60
Abschreibungen	0	-5	5
Sonstige betriebliche Aufwendungen	-1.861	-3.144	1.283
Betriebsergebnis	-2.356	-3.239	883
Finanzergebnis	3.010	3.093	-83
Jahresergebnis	654	-146	800

Die **Umsatzerlöse** sind im Berichtsjahr um TEUR 17 gegenüber dem Vorjahr gesunken und resultieren vollständig aus für die Tochtergesellschaften erbrachten Management- und Serviceleistungen, davon TEUR 895 (Vorjahr: TEUR 857) gegenüber PAION UK Ltd sowie TEUR 131 (Vorjahr: TEUR 186) gegenüber PAION Deutschland GmbH.

Die **sonstigen betrieblichen Erträge** sind im Berichtsjahr um TEUR 328 gegenüber dem Vorjahr zurückgegangen und beinhalten Erträge aus Weiterberechnungen an die Tochtergesellschaften in Höhe von TEUR 145 (Vorjahr: TEUR 155), davon TEUR 75 (Vorjahr: TEUR 73) gegenüber PAION Deutschland GmbH sowie TEUR 70 (Vorjahr: TEUR 82) gegenüber PAION UK Ltd. Erträge aus Kursdifferenzen wurden in Höhe von TEUR 86 realisiert (Vorjahr: TEUR 395).

Der **Personalaufwand** erhöhte sich um TEUR 60 auf TEUR 1.785.

Die **sonstigen betrieblichen Aufwendungen** haben sich gegenüber dem Vorjahr um TEUR 1.283 auf TEUR 1.861 verringert und umfassen im Wesentlichen Rechts- und Beratungskosten (TEUR 763; Vorjahr: TEUR 1.403), Versicherungen, Beiträge und Gebühren (TEUR 233; Vorjahr: TEUR 241), Aufwendungen für die Vergütung des Aufsichtsrats (TEUR 162; Vorjahr: TEUR 141), Reisekosten (TEUR 161; Vorjahr: TEUR 146), Serviceleistungen der PAION Deutschland GmbH (TEUR 150; Vorjahr: TEUR 173), Aufwendungen für IT-Hosting (TEUR 104; Vorjahr: TEUR 106) sowie Abschluss- und Prüfungskosten (TEUR 64; Vorjahr: TEUR 64). Im Berichtsjahr sind Aufwendungen aus Kursdifferenzen in Höhe von TEUR 68 angefallen (Vorjahr: TEUR 564). Der Rückgang der sonstigen betrieblichen Aufwendungen gegenüber dem Vorjahr resultiert vornehmlich aus geringeren Aufwendungen aus Kursdifferenzen und geringeren Aufwendungen im Zusammenhang mit Kapitalerhöhungen.

Das **Finanzergebnis** hat sich im Vergleich zum Vorjahr um TEUR 83 auf TEUR 3.010 verringert. Der Rückgang resultiert im Wesentlichen aus niedrigeren Zinserträgen von verbundenen Unternehmen (TEUR 3.004; Vorjahr: TEUR 3.073), die aus den an die Gesellschaften der PAION UK-Gruppe gewährten Darlehen resultieren.

b. Vermögens- und Finanzlage

Die Bilanzsumme beläuft sich zum 31. Dezember 2018 auf TEUR 132.445 und hat sich im Vergleich zum Vorjahresstichtag um TEUR 6.177 erhöht. Die Eigenkapitalquote liegt zum Bilanzstichtag bei 99,4 % (Vorjahr: 99,5 %). Der Finanzmittelbestand betrug zum 31. Dezember 2018 TEUR 15.048 und hat sich im Vergleich zum Vorjahresstichtag um TEUR 8.569 verringert.

	31.12.2018 TEUR	31.12.2017 TEUR	Veränderung TEUR
Anlagevermögen	94.761	12.768	81.993
Umlaufvermögen und Rechnungsabgrenzung	37.684	113.500	-75.816
Aktiva	132.445	126.268	6.177
Eigenkapital	131.607	125.579	6.028
Kurzfristiges Fremdkapital	838	689	149
Passiva	132.445	126.268	6.177

Das **Anlagevermögen** hat sich im Berichtsjahr im Rahmen einer Kapitalerhöhung durch Sacheinlage bei der PAION Holdings UK Ltd um TEUR 81.993 erhöht. Dabei wurde das von der PAION AG der PAION Holdings UK Ltd gewährte Darlehen vollständig (TEUR 4.737) sowie das der PAION UK Ltd gewährte Darlehen teilweise (TEUR 77.256) als Einlage in die PAION Holdings UK

Ltd eingebracht. Das Anlagevermögen entfällt zum Stichtag im Wesentlichen auf die Anteile an der PAION Holdings UK Ltd (TEUR 94.311) sowie die Anteile an der PAION Deutschland GmbH (TEUR 450).

Das **Umlaufvermögen** (inklusive Rechnungsabgrenzung) ist im Geschäftsjahr 2018 um TEUR 75.816 auf TEUR 37.684 zurückgegangen. Dabei haben sich die an die Tochtergesellschaften ausgegebenen Darlehen um netto TEUR 67.027 auf TEUR 22.434 zum 31. Dezember 2018 verringert. Davon entfällt ein Rückgang von TEUR 81.993 auf die Einlage von (Teilen der) Darlehen in die PAION Holdings UK Ltd im Rahmen einer Kapitalerhöhung durch Sacheinlage sowie ein Anstieg von TEUR 14.966 auf die (Netto-)Darlehensgewährung an die PAION Holdings UK Ltd sowie die PAION UK Ltd. Das zum Stichtag gewährte Darlehen in Höhe von TEUR 22.434 entfällt vollständig auf die PAION UK Ltd. Der Finanzmittelbestand hat sich im Geschäftsjahr 2018 von TEUR 23.617 um TEUR 8.569 auf TEUR 15.048 zum 31. Dezember 2018 verringert.

Der Anstieg des **kurzfristigen Fremdkapitals** um TEUR 149 auf TEUR 838 resultiert vornehmlich aus höheren Rückstellungen im Berichtsjahr.

Die Veränderung des Finanzmittelbestands im Laufe des Geschäftsjahrs ist auf folgende Bereiche zurückzuführen:

	2018 TEUR	2017 TEUR
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	1.183	678
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-14.966	-17.383
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	5.214	12.494
Veränderung des Finanzmittelbestands	-8.569	-4.211

Der **Cashflow aus der laufenden Geschäftstätigkeit** resultierte im Wesentlichen aus dem Jahresergebnis korrigiert um im Rahmen der im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung angefallene Kapitalbeschaffungskosten (TEUR 160) sowie Veränderungen des Working Capitals.

Der **Cashflow aus der Investitionstätigkeit** resultierte vollständig aus der (Netto-)Darlehensgewährung an Tochterunternehmen. Im Vorjahr resultierte der Cashflow aus der Investitionstätigkeit ebenfalls im Wesentlichen aus der (Netto-)Darlehensgewährung an Tochterunternehmen.

Der **Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit** resultierte aus dem Bruttomittelzufluss aus der im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts (TEUR 5.200), den im Zusammenhang mit dieser Kapitalerhöhung angefallenen Kapitalbeschaffungskosten (TEUR 160) sowie der Ausübung von Aktienoptionen (TEUR 174). Im Vorjahr resultierte der Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit im Wesentlichen aus den Bruttomittelzuflüssen aus der Bezugsrechtskapitalerhöhung (TEUR 5.000) und der Kapitalerhöhung unter Ausschluss des

Bezugsrechts (TEUR 8.034) sowie den im Zusammenhang mit diesen Kapitalerhöhungen angefallenen Kapitalbeschaffungskosten (TEUR 687).

4. Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des PAION-Konzerns

Auf Konzernebene fiel im Geschäftsjahr 2018 ein konsolidierter Jahresfehlbetrag in Höhe von TEUR 9.939 (Vorjahr: TEUR 12.093) an. Die wesentlichen Positionen in der Konzernbilanz zum 31. Dezember 2018 waren auf der Aktivseite der Finanzmittelbestand (TEUR 17.227; Vorjahr: TEUR 24.839) sowie auf der Passivseite das Eigenkapital (TEUR 20.822; Vorjahr: TEUR 25.229).

Mitarbeiter

Zum 31. Dezember 2018 beschäftigte die PAION-Gruppe insgesamt 40 Mitarbeiter, wovon acht Mitarbeiter auf die PAION UK-Gruppe entfallen. Zum 31. Dezember 2017 belief sich die Mitarbeiterzahl auf 34 Personen. Die PAION AG beschäftigte zum 31. Dezember 2018 sieben Mitarbeiter (Vorjahr: sieben Mitarbeiter).

Vergütungsbericht

I. Vorstand

Die Vergütung der Vorstandsmitglieder setzt sich aus einer festen Jahresvergütung, einem variablen Bonus, langfristig erfolgsorientierten Vergütungskomponenten in Form von Aktienoptionen sowie aus Nebenleistungen in Form von Dienstwagenvergütung und Beiträgen für Versicherungen und Altersvorsorgeaufwendungen zusammen. Sämtliche bisher ausgegebenen Aktienoptionen haben eine Laufzeit von zehn Jahren. Der variable Bonus richtet sich nach der Erreichung von langfristigen und nachhaltigen finanziellen und strategischen Unternehmenszielen, die vom Aufsichtsrat zu Beginn eines jeden Geschäftsjahres festgelegt werden. Der Grad der Erreichung der Ziele und die damit verbundene Höhe der variablen Vergütung werden durch den Aufsichtsrat beurteilt und festgestellt. Die Bonusvereinbarungen sehen keinen Mindestbetrag und eine betragsmäßige Begrenzung vor und kommen in Abhängigkeit der individuellen Zielerreichung zur Auszahlung. Darüber hinaus kann der Aufsichtsrat in Ausnahmefällen einzelnen Vorstandsmitgliedern Sondervergütungen nach pflichtgemäßem Ermessen gewähren.

Mit der Vergütung der Vorstände sind auch die Geschäftsführertätigkeiten bei den Tochterunternehmen abgegolten.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 5. Mai 2008 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2008 wurden insgesamt 391.650 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände gewährt. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die zwei- bis vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis

der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt EUR 1,84 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt EUR 2,66.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 19. Mai 2010 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2010 wurden insgesamt 324.000 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände ausgegeben. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt EUR 2,01 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt EUR 2,50.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 21. Mai 2014 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2014 wurden insgesamt 333.000 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände ausgegeben. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt je nach Zeitpunkt der Ausgabe der Aktienoptionen EUR 1,99, EUR 2,30 oder EUR 2,60 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt je nach Zeitpunkt der Zuteilung EUR 2,24, EUR 2,75 oder EUR 2,72.

Aus dem auf der Hauptversammlung am 25. Mai 2016 genehmigten Aktienoptionsprogramm 2016 wurden insgesamt 244.500 Aktienoptionen an die zum Zeitpunkt der Ausgabe amtierenden Vorstände ausgegeben. Die Höhe der Zuteilung an den Vorstand wurde durch den Aufsichtsrat festgelegt. Durch die vierjährige Wartezeit bis zur möglichen Ausübung der Aktienoptionen wird ein langfristiger Anreiz zur Unternehmenswertsteigerung erreicht. Der Ausübungspreis der an amtierende Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen beträgt je nach Zeitpunkt der Ausgabe der Aktienoptionen EUR 2,25 oder EUR 2,60 pro Aktienoption und orientiert sich entsprechend den Bedingungen des Aktienoptionsprogramms am durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Zuteilung. Die Ausübungshürde zum 31. Dezember 2018 beträgt je nach Zeitpunkt der Zuteilung EUR 2,31 oder EUR 2,72.

Die mit den einzelnen Vorstandsmitgliedern getroffenen Aktienoptionsvereinbarungen sehen eine mengenmäßige Begrenzung vor. Hinsichtlich der Wertentwicklung der gewährten Aktienoptionen, die unmittelbar mit der Entwicklung der PAION-Aktie zusammenhängt, sind außer Mindestwertsteigerungen keine Begrenzungen vereinbart worden.

Die Vergütung der einzelnen Vorstandsmitglieder im Geschäftsjahr 2018 ist den nachfolgenden Tabellen (nach Deutschem Corporate Governance Kodex) zu entnehmen:

	Dr. Wolfgang Söhngen Vorstandsvorsitzender			
Gewährte Zuwendungen in EUR				
	2017	2018	2018 (Min)	2018 (Max)
Festvergütung	275.000	275.000	275.000	275.000
Nebenleistungen	45.592	45.301	45.301	45.301
Summe	320.592	320.301	320.301	320.301
Einjährige variable Vergütung	175.000	175.000	0	175.000
Mehrjährige variable Vergütung				
Aktienoptionen 2014 - Ausgabe 2018 (Wartefrist 2018 bis 2022) *	0	0	-	-
Aktienoptionen 2016 - Ausgabe 2018 (Wartefrist 2018 bis 2022) *	0	102.000	-	-
Summe	495.592	597.301	320.301	495.301
Versorgungsaufwand	0	0	0	0
Gesamtvergütung	495.592	597.301	320.301	495.301

*) beizulegender Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung ermittelt anhand des Optionspreismodells Black/Scholes

	Dr. Wolfgang Söhngen Vorstandsvorsitzender	
Zufluss in EUR		
	2017	2018
Festvergütung	275.000	275.000
Nebenleistungen	45.592	45.301
Summe	320.592	320.301
Einjährige variable Vergütung	132.405	114.100
Mehrjährige variable Vergütung		
Aktienoptionen 2008 - Ausgabe 2008 (Wartefrist 2008 bis 2010)	0	50.028 *
Summe	452.997	484.429
Versorgungsaufwand	0	0
Gesamtvergütung	452.997	484.429

*) Herr Dr. Söhngen hat im Berichtsjahr 41.517 Aktienoptionen ausgeübt

Abdelghani Omari Finanzvorstand				Dr. Jürgen Beck Chief Development Officer seit 01. Januar 2018			
2017	2018	2018 (Min)	2018 (Max)	2017	2018	2018 (Min)	2018 (Max)
175.833	180.000	180.000	180.000	0	200.000	200.000	200.000
15.127	15.127	15.127	15.127	0	15.127	15.127	15.127
190.961	195.127	195.127	195.127	0	215.127	215.127	215.127
90.000	90.000	0	90.000	0	70.000	0	70.000
0	0	-	-	0	76.035	-	-
0	102.000	-	-	0	60.965	-	-
280.961	387.127	195.127	285.127	0	422.127	215.127	285.127
0	0	0	0	0	0	0	0
280.961	387.127	195.127	285.127	0	422.127	215.127	285.127

Abdelghani Omari Finanzvorstand		Dr. Jürgen Beck Chief Development Officer seit 01. Januar 2018	
2017	2018	2017	2018
175.833	180.000	0	200.000
15.127	15.127	0	15.127
190.961	195.127	0	215.127
68.094	58.680	0	45.640
0	0	0	0
259.055	253.807	0	260.767
0	0	0	0
259.055	253.807	0	260.767

Die Position „Nebenleistungen“ enthält Vergütung für Dienstwagen und von PAION übernommene Versicherungsbeiträge und Altersvorsorgeaufwendungen.

Die Gesamtvergütung des Vorstands belief sich im Geschäftsjahr 2018 auf TEUR 1.290 (Vorjahr: TEUR 928) und stellt sich wie folgt dar:

in EUR	2018	2017
Festvergütung	655.000	666.483
Nebenleistungen	75.556	60.741
Summe der erfolgsunabhängigen Vergütung	730.555	727.224
Kurzfristige variable Vergütung	218.420	200.499
Summe der kurzfristigen Vergütung	948.975	927.723
Mehrfährige variable Vergütung	341.000	0
Summe der langfristigen Vergütung	341.000	0
Gesamtvergütung	1.289.975	927.723

Der Anstieg der Gesamtvergütung gegenüber dem Vorjahr resultiert im Wesentlichen aus der Gewährung von Aktienoptionen im Berichtsjahr, während im Vorjahr keine Aktienoptionen gewährt wurden.

Die Vorstände hielten zum 31. Dezember 2018 folgende Aktienoptionen:

Stand der noch ausstehenden Aktienoptionen zum 31. Dezember 2018:		Dr. Wolfgang Söhngen	Abdelghani Omari	Dr. Jürgen Beck
Aktienoptionen 2008	STÜCK	56.550	0	0
Aktienoptionen 2008 – Zeitwert *	EUR	140.244	-	-
Aktienoptionen 2010	STÜCK	162.000	80.000	0
Aktienoptionen 2010 – Zeitwert *	EUR	270.540	133.600	-
Aktienoptionen 2014	STÜCK	111.000	111.000	55.500
Aktienoptionen 2014 – Zeitwert *	EUR	119.325	119.325	76.035
Aktienoptionen 2016	STÜCK	100.000	100.000	44.500
Aktienoptionen 2016 – Zeitwert *	EUR	102.000	102.000	60.965

*) beizulegender Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung ermittelt anhand des Optionspreismodells Black/Scholes

Für den Fall eines Kontrollwechsels und der Beendigung des Dienstverhältnisses innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach dem Kontrollwechsel stehen Herrn Omari und Herrn Dr. Beck jeweils vertragliche Abfindungen zu. Die Abfindungen entsprechen jeweils dem Wert von zwei Jahresfestvergütungen. Ein Abfindungsanspruch im Zusammenhang mit einem Kontrollwechsel besteht für

Herrn Dr. Beck nur dann, wenn sich zusätzlich zum Kontrollwechsel wesentliche Veränderungen in der Unternehmensstrategie, im Verantwortungsbereich oder hinsichtlich des Unternehmenssitzes ergeben.

Alle Vorstandsverträge sehen vor, dass in anderen Fällen als einem Kontrollwechsel etwaige Abfindungen bei vorzeitiger Beendigung der Vorstandstätigkeit den Wert von zwei Jahresfestvergütungen nicht überschreiten und nicht mehr als die Restlaufzeit des Vorstandsanstellungsvertrags vergüten dürfen. Die Vorstandsverträge sehen keine Übergangsgelder nach Ablauf der Vorstandsverträge vor.

Der Aufsichtsrat ist im Falle einer wesentlichen Verschlechterung der Lage der Gesellschaft berechtigt, die Gesamtbezüge der Vorstandsmitglieder entsprechend der aktienrechtlichen Regelungen auf die angemessene Höhe herabzusetzen, wenn die Weitergewährung der Bezüge unbillig für die Gesellschaft wäre.

Die Programmbedingungen der Aktienoptionsprogramme 2008, 2010, 2014 und 2016 sehen im Falle eines Kontrollerwerbs vor, dass sich für alle an die Vorstände ausgegebenen Aktienoptionen, für die die Wartezeit noch nicht abgelaufen ist, der Anspruch auf den Bezug von Aktien aus den ausgegebenen Aktienoptionen in einen Anspruch auf Barausgleich auf Basis des Aktienkurses am Tag des Wirksamwerdens des Kontrollerwerbs wandelt. Die entsprechenden Aktienoptionen verfallen. Anstelle des Barausgleichs können nach Wahl der Gesellschaft auch börsennotierte Anteile an dem übernehmenden Unternehmen gewährt werden.

2. Aufsichtsrat

Die Bezüge der Mitglieder des Aufsichtsrats setzen sich aus einer Grundvergütung und Sitzungsgeldern zusammen. Eine erfolgsorientierte Vergütung für die Mitglieder des Aufsichtsrats ist nicht vorgesehen. Der Vorsitzende des Aufsichtsrats erhält das Zweifache, sein Stellvertreter das Eineinhalbfache der Grundvergütung bzw. des Sitzungsgeldes. Das Sitzungsgeld wird für maximal fünf Sitzungen pro Jahr gezahlt. Die Vergütung des Aufsichtsrats für das Geschäftsjahr 2018 ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	Grundvergütung EUR	Sitzungsgeld EUR	Gesamt EUR
Dr. Jörg Spiekerkötter	40.000	10.000	50.000
Dr. Karin Dorrepaal	30.000	7.500	37.500
John Dawson	20.000	4.000	24.000
Dr. Dr. Irina Antonijevic	20.000	5.000	25.000
Dr. Hans Christoph Tanner	20.000	5.000	25.000

Die Gesamtvergütung des Aufsichtsrats belief sich im Geschäftsjahr 2018 auf TEUR 162. Im Vorjahr lag die Vergütung bei TEUR 141. Der Anstieg resultiert aus der unterjährigen Erweiterung des Aufsichtsrats um zwei Mitglieder im Vorjahr.

Angaben nach § 289a Abs. I HGB und erläuternder Bericht

Zusammensetzung des gezeichneten Kapitals

Das gezeichnete Kapital der PAION AG beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 63.858.143,00 und ist eingeteilt in 63.858.143 Aktien ohne Nennbetrag (Stückaktien), jeweils mit einem anteiligen rechnerischen Betrag am Grundkapital von EUR 1,00. Die Stückaktien lauten auf den Inhaber und sind voll eingezahlt. Ein Anspruch der Aktionäre auf Verbriefung ihrer Anteile ist nach § 6 Abs. 2 der Satzung ausgeschlossen. Mit allen Aktien sind die gleichen Rechte und Pflichten verbunden. Jede Aktie gewährt in der Hauptversammlung eine Stimme und ist maßgebend für den Anteil der Aktionäre am Gewinn. Die Rechte und Pflichten der Aktionäre ergeben sich im Einzelnen aus den Regelungen des Aktiengesetzes, insbesondere aus den §§ 12, 53a ff., 118 ff. und 186 AktG.

Beschränkungen, die Stimmrechte oder die Übertragung von Aktien betreffen

Nach deutschem Recht und der Satzung der PAION AG bestehen keine Beschränkungen hinsichtlich der Stimmberechtigung oder Übertragbarkeit der Aktien. Dem Vorstand der PAION AG sind auch keine einschränkende Vereinbarungen auf der Ebene der Aktionäre hinsichtlich der Stimmrechte oder der Übertragung der Aktien bekannt.

Beteiligungen am Kapital, die 10 % der Stimmrechte überschreiten

Nach dem Wertpapierhandelsgesetz hat jeder Anleger, der durch Erwerb, Veräußerung oder auf sonstige Weise bestimmte Anteile an Stimmrechten der Gesellschaft erreicht, überschreitet oder unterschreitet, dies der Gesellschaft und der Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht mitzuteilen. Der niedrigste Schwellenwert für diese Mitteilungspflicht ist 3 %. Direkte oder indirekte Beteiligungen am Kapital der Gesellschaft, die am 31. Dezember 2018 10 % der Stimmrechte erreichten oder überschritten, sind der Gesellschaft nicht gemeldet worden.

Aktien mit Sonderrechten, die Kontrollbefugnisse verleihen

Den Inhabern von Aktien der PAION AG sind vonseiten der Gesellschaft keine Sonderrechte, insbesondere in Bezug auf Kontrollbefugnisse, verliehen worden.

Art der Stimmrechtskontrolle, wenn Mitarbeiter am Kapital beteiligt sind und ihre Kontrollrechte nicht unmittelbar ausüben

Die den Mitarbeitern und Vorständen gewährten Aktienoptionen können nach Ablauf der festgelegten Wartezeit und der Erfüllung der übrigen Bedingungen durch die Begünstigten ausgeübt werden. Die in diesem Zuge erworbenen Aktien gewähren den Begünstigten dieselben Rechte wie anderen Aktionären und unterliegen keiner Stimmrechtskontrolle.

Gesetzliche Vorschriften und Bestimmungen der Satzung über die Ernennung und Abberufung von Vorstandsmitgliedern und die Änderung der Satzung

Die Bestellung und Abberufung von Mitgliedern des Vorstands richten sich nach den §§ 84 und 85 AktG sowie den ergänzenden Bestimmungen der Geschäftsordnung des Aufsichtsrats, die eine Altersbeschränkung für die Vorstände von 65 Jahren vorsehen. Gemäß § 84 AktG können Vorstandsmitglieder vom Aufsichtsrat auf höchstens fünf Jahre bestellt werden. Eine wiederholte Bestellung oder Verlängerung der Amtszeit, jeweils für höchstens fünf Jahre, ist zulässig. Gemäß § 8 Abs. 1 der Satzung besteht der Vorstand mindestens aus einer Person. Der Aufsichtsrat bestimmt die Zahl der Mitglieder des Vorstands. Ferner kann der Aufsichtsrat nach § 84 Abs. 2 AktG bzw. § 8 Abs. 2 der Satzung ein Mitglied des Vorstands zum Vorsitzenden ernennen.

Eine Änderung der Satzung richtet sich nach den §§ 179 und 133 AktG in Verbindung mit § 27 der Satzung der PAION AG. Der zur Satzungsänderung erforderliche Hauptversammlungsbeschluss kann nach der Satzung der PAION AG mit einfacher Mehrheit des bei der Beschlussfassung vertretenen Grundkapitals gefasst werden, soweit dies gesetzlich zulässig ist.

Befugnisse des Vorstands, Aktien auszugeben oder zurückzukaufen

Der Vorstand ist ermächtigt, in der Zeit bis zum 22. Mai 2023 das Grundkapital mit Zustimmung des Aufsichtsrats einmalig oder mehrfach um bis zu insgesamt EUR 30.560.023,00 durch Ausgabe von bis zu 30.560.023 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien gegen Bar- oder Sacheinlagen zu erhöhen (Genehmigtes Kapital 2018). Bei Kapitalerhöhungen gegen Sacheinlagen ist der Vorstand ferner ermächtigt, das Bezugsrecht mit Zustimmung des Aufsichtsrats auszuschließen. Bei Barkapitalerhöhungen ist den Aktionären ein Bezugsrecht einzuräumen. Die neuen Aktien können auch von einem oder mehreren Kreditinstituten mit der Verpflichtung übernommen werden, sie den Aktionären zum Bezug anzubieten. Der Vorstand ist hierbei ermächtigt, mit Zustimmung des Aufsichtsrats Spitzenbeträge vom Bezugsrecht der Aktionäre auszunehmen. Der Vorstand ist ferner ermächtigt, mit Zustimmung des Aufsichtsrats das Bezugsrecht der Aktionäre auszuschließen, wenn der Ausgabebetrag der neuen Aktien den Börsenpreis nicht wesentlich unterschreitet und die gemäß § 186 Absatz 3 Satz 4 AktG gegen Bareinlage unter Ausschluss des Bezugsrechts ausgegebenen Aktien insgesamt 10 % des Grundkapitals zum 23. Mai 2018 sowie zum Zeitpunkt der Ausübung der Ermächtigung nicht überschreiten. Der Vorstand ist außerdem ermächtigt, mit Zustimmung des Aufsichtsrats das Bezugsrecht der Aktionäre auszuschließen, soweit es erforderlich ist, um den Inhabern von Wandelschuldverschreibungen, Genussrechten oder Optionsrechten im Sinne des § 221 AktG ein Bezugsrecht gewähren zu können. Das Genehmigte Kapital 2018 wurde durch Beschluss vom 21. Juni 2018 in Höhe von EUR 2.600.000,00 in Anspruch genommen und beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 27.960.023,00.

Ferner hat der Vorstand die Möglichkeit, bis zum 22. Mai 2023 einmalig oder mehrmals auf den Inhaber und/oder auf den Namen lautende Wandel-, Optionsschuldverschreibungen Genussrechte und/oder Gewinnschuldverschreibungen im Gesamtbetrag von bis zu EUR 125.000.000,00 mit oder ohne Laufzeitbegrenzung mit Zustimmung des Aufsichtsrats zu begeben und den Inhabern bzw. Gläubigern von Schuldverschreibungen Wandlungs- bzw. Optionsrechte auf neue Aktien der PAION AG mit einem anteiligen Betrag des Grundkapitals von bis

zu insgesamt EUR 26.200.000,00 zu gewähren (Bedingtes Kapital 2018 I). Das Bedingte Kapital 2018 I wurde bisher nicht in Anspruch genommen. Ferner ist die Gesellschaft ermächtigt, 281.093 Aktien (Bedingtes Kapital 2008 I), 720.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2010 I), 740.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2014), 840.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2016) sowie 900.000 Aktien (Bedingtes Kapital 2018 II) zur Bedienung der Aktienoptionsprogramme 2008, 2010, 2014, 2016 und 2018 auszugeben.

Wesentliche Vereinbarungen der Gesellschaft, die unter der Bedingung eines Kontrollwechsels infolge eines Übernahmeangebots stehen

Die Gesellschaft hat derzeit keine wesentlichen Vereinbarungen abgeschlossen, die unter der Bedingung eines Kontrollwechsels infolge eines Übernahmeangebots stehen.

Entschädigungsvereinbarungen der Gesellschaft, die für den Fall eines Übernahmeangebots mit Vorstandsmitgliedern oder Arbeitnehmern getroffen sind

Die Bedingungen der Aktienoptionsprogramme 2008, 2010, 2014, 2016 und 2018 sehen für Vorstandsmitglieder und Arbeitnehmer gleichermaßen vor, dass sich im Falle eines Kontrollwechsels für alle Optionen, bei denen die Wartezeit zum Zeitpunkt des Kontrollwechsels noch nicht abgelaufen ist, der Anspruch auf den Bezug von Aktien in einen Anspruch auf Barausgleich auf Basis des Aktienkurses am Tag des Wirksamwerdens des Kontrollwechsels wandelt; die entsprechenden Aktienoptionen verfallen. Anstelle des Barausgleichs können nach Wahl der Gesellschaft auch börsennotierte Anteile an dem übernehmenden Unternehmen gewährt werden.

Hinsichtlich weiterer bestehender Entschädigungsvereinbarungen mit Vorstandsmitgliedern verweisen wir auf die vorstehenden Ausführungen im Vergütungsbericht.

Erklärung zur Unternehmensführung nach § 289 f HGB

Die Erklärung zur Unternehmensführung nach § 289 f HGB ist auf der Internetseite der PAION AG (<http://www.paion.com/de/medien-und-investoren/corporate-governance/erklaerung-zur-unternehmensfuehrung/>) veröffentlicht.

Risiko- und Chancenbericht

I. Risikomanagement

Als Specialty-Pharma-Unternehmen unterliegt PAION den typischen Branchen- und Marktrisiken, die mit der Entwicklung von pharmazeutischen Produkten einhergehen. In Übereinstimmung mit dem Gesetz zur Kontrolle und Transparenz im Unternehmensbereich (KonTraG) hat PAION ein konzernweites, umfassendes und wirksames Risikomanagementsystem implementiert, das in die betrieblichen Geschäftsprozesse eingebunden ist und flexibel an die Dynamik der Umfeldbedingungen angepasst wird. Aufgabe des Risikomanagementsystems ist es, den bewussten und verantwortungsvollen Umgang mit Risiken zu fördern sowie risikobehaftete Entwicklungen frühzeitig zu

identifizieren, zu überwachen, zu analysieren, zu bewerten und zu steuern. Durch die Einbindung der gesamten Führungsebene und des Projektmanagements in den Prozess der Strategie- und Unternehmensentwicklung wird ein gemeinsames Bewusstsein für die kritischen Erfolgsfaktoren und die damit verbundenen Risiken geschaffen.

PAIONs Risikomanagementsystem setzt sich aus dem internen Kontrollsystem, dem Risikofrüherkennungssystem sowie dem Controllingsystem zusammen. Diese drei Subsysteme greifen unmittelbar ineinander und übernehmen dabei auch Aufgaben aus den jeweils anderen Subsystemen.

Die eingeführte Finanzbuchhaltungs- und Kostenrechnungssoftware „Microsoft Dynamics NAV“ sowie ein auf PAION abgestimmtes Unternehmensplanungstool auf Excel-Basis bilden die Grundlage für das Controlling. Auf monatlicher Basis erfolgt eine interne Berichterstattung auf Kostenstellen- und Kostenträgerbasis, die eine frühzeitige Identifizierung von Budgetabweichungen sicherstellt. Grundlage für die kurz-, mittel- und langfristige Unternehmensplanung (Kostenstellenplanung, Kostenträger- bzw. Projektplanung, Plan-GuV, Plan-Bilanz und Plan-Cashflow-Rechnung) bildet das auf Excel basierende Planungstool. Mithilfe dieses Planungstools sind die Unternehmensleitung und das Controlling in der Lage, durch die Simulation verschiedener Szenarien Chancen und Risiken frühzeitig zu identifizieren, zu bewerten und ihren Einfluss auf die künftige Unternehmensentwicklung, insbesondere auf die maßgebende finanzielle Steuerungsgröße Liquidität, zu bestimmen.

Das implementierte interne Kontrollsystem umfasst sowohl Regelungen zur Steuerung der Unternehmensaktivitäten als auch Regelungen zur Überwachung der Einhaltung dieser Regelungen. Wesentliche Maßnahmen des internen Kontrollsystems sind die Anwendung des Vier-Augen-Prinzips, die Festlegung von zustimmungspflichtigen Geschäftsvorfällen, die eingeschränkte Vergabe von Zeichnungs- und Bankvollmachten, die Standardisierung von Arbeitsabläufen durch Arbeitsanweisungen, die Überwachung der Einhaltung von vorgegebenen Prozessschritten anhand von Checklisten sowie die Einrichtung von Maßnahmen zum Schutz von Daten und IT-Systemen. Darüber hinaus hat PAION eine Wirtschaftsprüfungsgesellschaft mit der Wahrnehmung der Aufgaben einer internen Revision beauftragt. Die interne Revision arbeitet nach einem mehrjährigen Prüfungsplan, der auf Basis eines risikoorientierten Prüfungsansatzes und nach Wesentlichkeitsgesichtspunkten gemeinsam von der internen Revision und dem Vorstand entwickelt wurde, und berichtet zeitnah über die durchgeführten Prüfungshandlungen sowie über eventuelle Feststellungen. Im Berichtsjahr erfolgte keine Prüfung durch die interne Revision. Im Weiteren hat PAION einen internen Compliance-Beauftragten benannt. Der Compliance-Beauftragte überwacht die Einhaltung der unternehmensweiten Compliance-Richtlinien und berichtet einmal im Jahr schriftlich über seine Tätigkeit und über eventuelle Feststellungen. Sowohl der Prüfungsplan als auch die Berichte der internen Revision sowie der Bericht des Compliance-Beauftragten werden dem Aufsichtsrat zur Kenntnisnahme weitergeleitet und mit diesem erörtert.

PAION hat eine Matrixorganisation implementiert, die sowohl die Projektorganisation als auch die Abteilungsorganisation zusammenführt. Innerhalb dieser Organisationsstrukturen sind detaillierte Berichts- und Informationsstrukturen eingerichtet, die eine frühzeitige Identifikation und Kommunikation von Risiken gewährleisten. Die einzelnen Projekte werden von Projektteams

gesteuert und überwacht. Die Projektteams berichten laufend – auch in schriftlicher Form – über den aktuellen Fortschritt der Projekte sowie über mögliche Risiken an die einzelnen Abteilungsleiter sowie an die Unternehmensleitung.

Das Risikomanagementsystem wird einmal jährlich überprüft und mit dem Aufsichtsrat erörtert. Die Risikoanalyse wird unterjährig aktualisiert und dem Aufsichtsrat präsentiert. Besondere Risiken werden ad hoc mitgeteilt. Eine umfassende Risikoinventur erfolgt jährlich. Das interne Kontrollsystem wird laufend hinsichtlich der Effektivität der Kontrollen überprüft und bei Bedarf angepasst. Das Risikomanagementsystem und das interne Kontrollsystem werden im Rahmen eines mehrjährigen Prüfungsplans von der internen Revision geprüft.

2. Rechnungslegungsbezogenes Risikomanagementsystem und internes Kontrollsystem

Das Risikomanagementsystem und das interne Kontrollsystem umfassen auch die rechnungslegungsbezogenen Prozesse und sind darauf ausgerichtet, die Ordnungsmäßigkeit und Verlässlichkeit des Konzernabschlusses und Konzernlageberichts sowie der veröffentlichten Quartalsmitteilungen und Halbjahresabschlüsse zu gewährleisten.

Das rechnungslegungsbezogene Risikomanagementsystem und das interne Kontrollsystem richten sich auf das Risiko wesentlicher Fehlaussagen in den Jahres- und Zwischenabschlüssen. Wesentliche Maßnahmen und Kontrollen in der Rechnungslegung sind die klare Zuordnung von Verantwortlichkeiten, das Vier-Augen-Prinzip, die Funktionstrennung, der Einsatz eines angemessenen Finanzbuchhaltungssystems und des dazugehörigen Berechtigungskonzepts sowie der Einsatz von Checklisten und internen Arbeitsanweisungen. Zudem werden monatlich für interne Zwecke Einzelabschlüsse und ein Konzernabschluss erstellt. Die Monats-, Zwischen- und Jahresabschlüsse werden mithilfe des konzernweiten Controllings bezüglich Plan-/Ist-Abweichungen sowie Implausibilitäten und Inkonsistenzen in der Rechnungslegung analysiert. Die monatlichen Finanzberichte werden dem Aufsichtsrat zugeleitet. Die Quartalsmitteilungen sowie Halbjahres- und Jahresabschlüsse werden veröffentlicht und vor Veröffentlichung mit dem Prüfungsausschuss des Aufsichtsrats bzw. mit dem Aufsichtsrat erörtert.

Wesentliche Sachverhalte im Rahmen der Abschlusserstellung werden zeitnah mit dem Prüfungsausschuss erörtert. Ferner legt der Prüfungsausschuss zusätzliche Prüfgebiete und Prüfungsschwerpunkte des Abschlussprüfers fest.

Der Abschlussprüfer ist zudem im Rahmen seiner Abschlussprüfung verpflichtet, dem Aufsichtsrat über rechnungslegungsrelevante Risiken oder Kontrollschwächen sowie sonstige im Rahmen seiner Prüfungstätigkeit erkannte wesentliche Schwächen des Risikomanagementsystems und internen Kontrollsystems zu berichten.

3. Wesentliche Risiken

Risiken werden im Rahmen der Risikofrüherkennung zunächst als Brutto­risiken vor Einleitung geeigneter risikoreduzierender Maßnahmen hinsichtlich der potentiellen Schadenshöhe und der Eintrittswahrscheinlichkeit erfasst. Nettorisiken werden unter Einbeziehung eingeleiteter risikomindernder Maßnahmen hinsichtlich Schadenshöhe und Eintrittswahrscheinlichkeit bestimmt und auf Basis des daraus resultierenden Erwartungswerts eingestuft. Bei der Evaluation potentieller Risiken werden sowohl die unternehmensinternen als auch die bekannten relevanten unternehmensexternen Faktoren entsprechend ihrer Relevanz berücksichtigt. Die verwendeten Kategorien für Eintrittswahrscheinlichkeiten und Schadenshöhen sowie die Einstufung der resultierenden Nettorisiken sind der folgenden Darstellung zu entnehmen:

Eintrittswahrscheinlichkeit	Schadenshöhe				
	Sehr gering < TEUR 100	Gering TEUR 100 - TEUR 500	Moderat TEUR 500 - EUR 1 Mio.	Hoch EUR 1 Mio. - EUR 5 Mio.	Sehr hoch > EUR 5 Mio.
Höchstwahrscheinlich > 90 %	Sehr geringes Risiko	Moderates Risiko	Erhöhtes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Sehr wahrscheinlich 60 %-90 %	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Wahrscheinlich 30 %-60 %	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Möglich 15 %-30 %	Sehr geringes Risiko	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
Unwahrscheinlich < 15 %	Sehr geringes Risiko	Sehr geringes Risiko	Geringes Risiko	Moderates Risiko	Erhöhtes Risiko

Im Folgenden werden die identifizierten Risiken zusammen mit den jeweils eingeleiteten risikomindernden Maßnahmen erläutert und gemäß oben stehender Tabelle eingeordnet. Die Einordnung bezieht sich auf die Nettorisiken unter Berücksichtigung der risikoreduzierenden Aktivitäten. Potentiell bestandsgefährdende Risiken sind definiert als Risiken mit einer potentiellen Schadenshöhe von mehr als EUR 5 Mio. im Falle des Eintritts. Potentiell bestandsgefährdende Risiken werden gesondert als solche gekennzeichnet. Auf die Darstellung der Nettorisiken mit den Einstufungen „Sehr geringes Risiko“ und „Geringes Risiko“ wird verzichtet, da diese die Entscheidungen eines verständigen Adressaten nicht wesentlich beeinflussen. Im Zuge der notwendigen Aggregation von Risiken können einzelne der im Folgenden dargestellten Risiken aus einzelnen Teilrisiken bestehen. In diesem Fall bezieht sich die dargestellte Einstufung des Risikos immer auf das höchste der einzelnen Teilrisiken. Auf etwaige Veränderungen der Risikoeinstufung im Vergleich zum Vorjahr wird jeweils hingewiesen. Sofern im Vorjahr erfasste Risiken nicht mehr bestehen oder im Berichtsjahr erstmals Risiken erfasst wurden, wird dies nicht gesondert erläutert.

a. Risiken im Zusammenhang mit der Entwicklung und Vermarktung von Remimazolam

PAION ist durch die vollständige Konzentration aller Ressourcen auf Remimazolam im höchsten Maße von der erfolgreichen Entwicklung und daran anknüpfenden Kommerzialisierung des Wirkstoffs abhängig.

aa) Entwicklungs- und Zulassungsrisiken

Bevor Remimazolam zugelassen und vermarktet werden kann, muss in geeigneten und genau kontrollierten klinischen und nichtklinischen Studien dessen Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen werden. Wie in der Pharmaindustrie weitgehend üblich, sind mit der Durchführung der Studien Auftragsforschungsunternehmen (Clinical Research Organization; CRO) beauftragt. PAION übt die industrieüblichen Überwachungs- und Kontrollfunktionen aus. Es besteht dennoch grundsätzlich das Risiko, dass eine mangelhafte Durchführung der Studien erst bei der Auswertung oder erst nach Einreichung des Marktzulassungsantrags bei Inspektion der Studienzentren durch die jeweilige Zulassungsbehörde augenfällig wird und zu notwendigen Nachbesserungen und Verzögerungen im Zulassungsprozess führt. Um dieses Risiko zu reduzieren, werden CROs auf Basis definierter Prozesse und Kriterien sorgfältig ausgewählt und regelmäßig überprüft. Darüber hinaus werden sowohl die Durchführung der klinischen Studien in den jeweiligen Studienzentren als auch die generierten Studiendaten von unabhängigen Dritten kontrolliert und überwacht. Hierbei handelt es sich um ein industriespezifisch hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Industrieweit führen laut Tufts Center for the Study of Drug Development knapp 40 % aller Phase-III-Projekte nicht unmittelbar zur Zulassung.¹³

Zur Sicherstellung der zeitnahen Einreichung von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam arbeitet PAION mit renommierten regulatorischen Dienstleistern zusammen. PAION evaluiert die erbrachten Leistungen regelmäßig auch unter Berücksichtigung externer Vergleichsdaten, kann aber aufgrund der hochspezialisierten Expertise der Dienstleister die erbrachten Leistungen nicht vollständig in Hinblick auf Adäquanz und Compliance mit regulatorischen Anforderungen bewerten. Trotz der hohen Reputation der beauftragten Dienstleister besteht somit das Risiko, dass regulatorische Anforderungen nicht ausreichend erfüllt werden, sodass eine Marktzulassung erst verspätet möglich ist. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

PAION führt aktuell eine EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie durch. Es besteht das Risiko, dass Patienten nicht ausreichend schnell oder gar nicht rekrutiert werden können. Die resultierende Verzögerung, notwendige Änderung oder Einstellung der Studie würde in der Regel (z. B. bei Initiierung einer neuen Studie) zu höheren Kosten und zu einer verzögerten Zulassung führen. Die im Rahmen der bisher durchgeführten klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse insbesondere hinsichtlich der Rekrutierung bestimmter Patientenpopulationen sind in das Studiendesign eingeflossen, um eine bestmögliche Patientenrekrutierung zu gewährleisten. Im Rahmen der Studienüberwachung analysiert PAION wenn notwendig potentielle Alternativ- und Ausweichszenarien, um im Falle des Eintritts zeitnah Gegenmaßnahmen initiieren zu können. Es handelt sich

um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Die Ergebnisse klinischer und nichtklinischer Studien sind nicht voraussagbar. Es besteht immer die Gefahr, dass unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten oder vielversprechende Ergebnisse vorangegangener Studien in den folgenden Studien nicht im gleichen Umfang bestätigt werden und vorher definierte primäre und/oder sekundäre Endpunkte einer Studie nicht erreicht werden können. Ursächlich für letzteres können sowohl die nicht ausreichende Eignung des Wirkstoffkandidaten für die vorgesehene Indikation als auch die jeweiligen Studiendesigns sein. Bei Eintritt dieses Risikos kann es zu deutlichen zeitlichen Verzögerungen der weiteren Entwicklung kommen oder sogar zu einer Einstellung der Entwicklung des betroffenen Wirkstoffs. Es handelt sich um typische Entwicklungsrisiken, deren Eintreten nur in geringem Maße beeinflusst werden kann. Dazu gehören in Bezug auf den Eintritt unerwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen die sorgfältige Dosisfindung vor Beginn der Studie und die engmaschige Überwachung von Sicherheitsaspekten der Studie sowie hinsichtlich der Ergebnisse von Studien und der Erreichung primärer und sekundärer Endpunkte ein im Vorfeld der Studie unter Hinzuziehung externer Experten sorgfältig gewähltes Studiendesign und -protokoll und/oder im Verlauf der Studie potentielle Dosisanpassungen oder geänderte Studienprotokolle, soweit Hinweise auf deren Notwendigkeit bestehen. Beim Eintritt unerwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen handelt es sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Bei unzureichenden Studienergebnissen und der Nichterreichung primärer und sekundärer Endpunkte handelt es sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Die Risikoeinstufung hat sich vor dem Hintergrund der (Relevanz der) aktuell laufenden EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie im Vergleich zum Vorjahr um zwei Kategorien erhöht.

Im Rahmen der Entwicklung von Remimazolam für Erwachsene ist sowohl in den USA als auch in der EU eine anknüpfende Entwicklung für die pädiatrische Anwendung verpflichtend. Sollte es zu Verzögerungen kommen, sodass diese in der EU nicht gemäß des der EMA vorgeschlagenen Zeitplans von PAION gestartet bzw. durchgeführt werden kann, besteht das Risiko, dass die Annahme eines Marktzulassungsantrags in der EU von der EMA bei Einreichung zunächst verweigert wird. PAION arbeitet aktiv an der Fertigstellung und Umsetzung des pädiatrischen Entwicklungsplans in der EU und steht diesbezüglich in regelmäßigem Kontakt mit der EMA, um dieses Risiko zu minimieren. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Es besteht ferner das Risiko, dass zusätzliche Anforderungen von Behörden gestellt werden, die über die vorab erfolgte Planung hinausgehen. Die Verschärfung von Grenzwerten bei Effizienz- und Sicherheitsevaluationen oder Änderungen bei der Bewertung klinischer Daten durch die Behörden könnten die Durchführung auch laufender Studien teurer machen oder deutlich verzögern oder die Initiierung zusätzlicher Studien erfordern, um einen Marktzulassungsantrag stellen zu können. Hierbei können die Beurteilungen der einzelnen Zulassungsbehörden auch unterschiedlich ausfallen. Ein in einem Land als ausreichend befundenes Datenpaket kann von einer Zulassungsbehörde eines anderen Landes als nicht ausreichend beurteilt werden. Auch nach

bereits erfolgter Einreichung eines Marktzulassungsantrags besteht das Risiko, dass die zuständige Behörde die Annahme eines Zulassungsantrags etwa aus Formgründen ablehnt und Nachbesserungen fordert, externe Expertenkomitees zur Beurteilung einzelner Sachverhalte einsetzt und/oder Zulassungsanträge etwa unter Forderung der Durchführung weiterer Studien zunächst ablehnt. Dies kann zu deutlichen Verzögerungen im Zulassungsprozess, höheren als ursprünglich geplanten Kosten (etwa im Falle der Notwendigkeit der Durchführung zusätzlicher Studien) und im schlimmsten Fall zur Einstellung der weiteren Entwicklung des Produktkandidaten (im betroffenen Markt) führen. Dieses Risiko ist typisch für die Medikamentenentwicklung und nur in geringem Maße von PAION beeinflussbar. Um das Risiko jedoch weitgehend zu reduzieren, konsultieren PAION und seine Lizenznehmer in allen wichtigen Märkten sowohl im Rahmen offizieller Beratungsgespräche, etwa in Form von Pre-NDA-Meetings, als auch informell die jeweiligen Zulassungsbehörden. PAION zieht darüber hinaus regulatorische Experten zu Rate. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Außerdem besteht das Risiko, dass Produktdefekte und Mängel im Herstellungsprozess von Remimazolam oder bestimmte Vorkommnisse bei PAIONs Vertragsherstellern regulatorische Konsequenzen oder unzureichende Liefermengen nach sich ziehen, die zum Aussetzen und/oder der Verzögerung von Studien führen können. PAIONs Qualitätssicherung pflegt eine enge Kooperation mit PAIONs Vertragsherstellern und führt regelmäßig selbst Audits durch, damit eine konstant hohe Qualität der Herstellung sichergestellt werden kann. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Darüber hinaus werden von den Zulassungsbehörden regelmäßig sog. Pre-Approval-Inspektionen bezüglich der Herstellung der Medikamente vor Erteilung der Marktzulassung durchgeführt. Es besteht das Risiko, dass im Rahmen solcher Inspektionen Qualitätsdefizite bei PAION oder PAIONs Vertragsherstellern durch die Behörden identifiziert werden, die zu Verzögerungen der Marktzulassung führen könnten. Um dieses Risiko zu minimieren, pflegt PAION eine enge Kooperation mit seinen Vertragsherstellern und führt regelmäßig selbst Audits durch, damit eine konstant hohe Qualität der Herstellung sichergestellt werden kann. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko.

Neben der Zulassung an sich spielt vor allem der letztlich erteilte Anwendungsrahmen (sog. „Label“) eine wichtige Rolle für die erfolgreiche kommerzielle Verwertbarkeit von Remimazolam. PAION strebt auf Basis der bisher gezeigten Eigenschaften von Remimazolam in den USA eine mit Midazolam vergleichbare Zulassung an, das vorbehaltlich gewisser sicherheitsrelevanter Rahmenbedingungen und bei kontinuierlicher Überwachung relevanter Herz-Kreislauf- und Atmungsparameter von den die Untersuchung durchführenden Fachärzten und von nicht-ärztlichem Personal appliziert werden darf, wenn diese entsprechend geschult sind. Es besteht das Risiko, dass Remimazolam dieses sog. Label nicht in der gewünschten Form erhält, und somit die kommerzielle Nutzbarkeit in den USA deutlich eingeschränkt oder gänzlich unwirtschaftlich wird. Um dieses Risiko zu reduzieren, hat PAION diesen Aspekt unter Berücksichtigung der seinerzeit vorliegenden Studiendaten bei der FDA thematisiert und die entsprechende Rückmeldung in das Studiendesign des US-Phase-III-Programms einfließen lassen. PAION hat ein System zur kontinuierlichen

Überwachung der in diesem Zusammenhang relevanten Parameter eingerichtet. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Die potentielle Schadenshöhe im Falle des Eintritts könnte bestandsgefährdend sein.

bb) Kommerzialisierungsrisiken

Mit stetig zunehmendem Entwicklungsgrad und ersten Einreichungen von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam rückt auch die potentielle Vermarktung des Wirkstoffs immer näher. Daraus resultieren verschiedene Risiken.

PAION hat umfangreiche Marktforschung als Grundlage für die Einschätzung von Marktpotentialen in unterschiedlichen Märkten durchgeführt. Es besteht jedoch das Risiko, dass die dem Geschäftsplan zugrundeliegenden Preise nicht durchgesetzt oder andere Annahmen wie etwa prognostizierte Marktanteile nicht realisiert werden können und somit nicht das volle Potential von Remimazolam ausgeschöpft werden kann. Dieses Risiko kann nur zu einem geringen Grad beeinflusst werden. Es ist geplant, zusätzliche kleinere Studien durchzuführen, die den Mehrwert von Remimazolam in der jeweiligen Indikation im betroffenen Markt klar herausstellen, um die Vermarktung in den jeweiligen Zielgruppen wie geplant zu ermöglichen. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Es besteht das Risiko, dass es PAION bzw. PAIONs Lizenznehmern nicht in ausreichendem Maße gelingt, den Markt durch Prämarketing- und Market-Access-Aktivitäten, wie etwa die Kommunikation und/oder den Austausch mit der wissenschaftlichen Community, vorzubereiten, und daher die prognostizierten Volumina von Remimazolam nicht am Markt abgesetzt werden können. Um dieses Risiko zu reduzieren, arbeitet PAION weiterhin an der Vorbereitung der relevanten Märkte, unter anderem durch Hinzuziehung externer Experten zur Kommunikation mit der wissenschaftlichen Community sowie durch den Aufbau eines Netzwerks aus Key Opinion Leaders. Es findet außerdem ein regelmäßiger Informationsaustausch mit dem US-amerikanischen Lizenznehmer Cosmo sowie den Lizenznehmern in den anderen Regionen statt. PAION evaluiert darüber hinaus die Möglichkeit, Remimazolam in einzelnen Märkten zunächst in einer anderen als der für das jeweilige Land geplanten Hauptindikation zu vermarkten, um den später folgenden Vertrieb in der Hauptindikation zu unterstützen. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Um Remimazolam nach Erhalt der Marktzulassung auch erfolgreich vertreiben zu können, müssen die Vertriebsstrukturen von PAION (für eine eigene Vermarktung in der EU) bzw. von Lizenznehmern, soweit noch nicht vorhanden, vollständig aufgebaut werden. Es besteht das Risiko, dass dieser Prozess nicht bis zur Marktzulassung abgeschlossen ist. Um das Risiko weitgehend zu minimieren, hat PAION unter Heranziehung externer Experten potentielle Vertriebsstrukturen analysiert und bereitet die Implementierung vor. Darüber hinaus pflegt PAION einen regelmäßigen Informationsaustausch mit dem US-amerikanischen Lizenznehmer Cosmo sowie den Lizenznehmern in den anderen Regionen. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Um Remimazolam zur kommerziellen Verwendung bereitstellen zu können, sind bestimmte behördliche Genehmigungen und Lizenzen notwendig. Es besteht das Risiko, dass die dafür potentiell notwendigen Änderungen von Prozessen oder in der Dokumentation bei PAION nicht ausreichend schnell umgesetzt werden können oder dass vor Erteilung solcher Genehmigungen umfassende Inspektionen der Behörden erfolgen und es dadurch zu Verzögerungen in der Bereitstellung des zu kommerziellen Zwecken nutzbaren Medikaments für die Lizenznehmer als auch für PAION selbst kommt. Um dieses Risiko zu vermeiden, werden die Anforderungen und potentiell notwendigen Änderungen bei PAION frühzeitig analysiert und umgesetzt. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko.

Der Gesundheitssektor ist je nach Region unterschiedlichen Graden staatlicher Regulierung ausgesetzt, die mitunter im Zeitverlauf verändert oder verschärft wird. Es besteht das Risiko, dass die Grundlagen des Zugangs zu bestimmten Märkten, der Vergütung sowie der zugelassenen Werbe- und Vertriebsformen für pharmazeutische Produkte in PAIONs Zielmärkten wesentlich zum Nachteil der pharmazeutischen Industrie verändert werden. Dieses Risiko ist durch PAION nicht beeinflussbar. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

cc) Produktions- und Einkaufsrisiken

Bis dato sind im Rahmen der klinischen Studien und der Vorbereitung der Kommerzialisierung kleine bis mittelgroße Mengen Remimazolam produziert worden. Bis zum Vermarktungsstart muss der sog. Scale-Up-Prozess noch vollständig abgeschlossen werden. Es besteht das Risiko, dass Remimazolam als Ergebnis dieses Prozesses nicht in ausreichender Menge und/oder nicht zu kompetitiven Kosten für den Markt produziert werden kann. Dies ist ein typisches Entwicklungsrisiko, das nur geringfügig beeinflusst werden kann. Jedoch arbeitet PAION zur Reduzierung dieses Risikos mit etablierten Herstellern zusammen und führt vor Vermarktungsbeginn eine Prozessvalidierung durch, um die technische Machbarkeit zu gewährleisten. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Darüber hinaus können (zusätzliche) Anforderungen der Zulassungsbehörden oder Probleme bei der Prozessvalidierung die Produktionsentwicklung und Herstellung von Marktmaterial verzögern und somit zu einem verspäteten Vermarktungsbeginn führen. Auch dieses Risiko ist der Medikamentenentwicklung inhärent und kann kaum beeinflusst werden. Allerdings sind die Vertragshersteller, mit denen PAION zusammenarbeitet, erfahren in der Prozessvalidierung der Herstellung pharmazeutischer Produkte und der Umsetzung zusätzlicher behördlicher Anforderungen. Darüber hinaus hat PAION das Feedback der jeweiligen Behörden aus informellen und formellen Konsultationen entsprechend im Produktionsentwicklungsprogramm für Remimazolam berücksichtigt. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Aufgrund der bis dato noch nicht vollständig verfügbaren Stabilitätsdaten für Remimazolam besteht das Risiko, dass für potentielle neue bzw. weitere Studien zusätzliche Chargen des

Fertigprodukts hergestellt werden müssen, sofern die Prozessvalidierung bis zu jenem Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen sein sollte, was zu einer potentiellen Verzögerung der Studien sowie zusätzlichen Kosten führen könnte. PAION arbeitet daher am zeitnahen Abschluss der Prozessvalidierung in Zusammenarbeit mit erfahrenen und renommierten Vertragsherstellern (Contract Manufacturing Organizations; CMOs). Es handelt sich um ein moderates Risiko.

Auch wenn PAION bereits mit erfahrenen und etablierten Auftragsherstellern zusammenarbeitet, sind die Verträge für die kommerzielle Herstellung von Remimazolam noch nicht alle finalisiert. Es besteht das Risiko, dass keine zeitnahe Einigung erfolgt und sich dadurch die Vermarktung verzögert oder sich Kostensteigerungen ergeben. Es handelt sich um ein hohes Risiko, für das PAION die industrieeüblichen Vorsorgen trifft. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Es besteht das Risiko, dass durch Vorkommnisse wie Feuer, Diebstahl, Unfälle oder ähnliche Ereignisse große Mengen Remimazolam unwiederbringlich abhandenkommen. PAION wählt alle Vertragspartner im gesamten Bereich der Produktionskette mit Bedacht aus und legt großen Wert auf hohe Sicherheitsanforderungen. Darüber hinaus hat PAION sich gegen potentielle Schäden durch industrietypische Versicherungen weitgehend abgesichert. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

Anknüpfend an die zuvor erläuterten Produktionsrisiken besteht das Risiko, dass (potentielle) Lieferverpflichtungen an Lizenznehmer nicht erfüllt werden können, wenn die Produktionsentwicklung noch nicht abgeschlossen ist, kommerzielle Herstellungsverträge und Einkaufsinfrastrukturen noch nicht bestehen oder Herstellungsaufträge nicht früh genug an die Auftragshersteller übermittelt werden können. Auch PAIONs eigene Vermarktung in der EU könnte sich durch den Eintritt dieser Risiken verzögern. PAION arbeitet in Kooperation mit seinen Auftragsherstellern am Abschluss der notwendigen Arbeiten im Rahmen der Produktionsentwicklung und, unter Einbeziehung der Lizenznehmer, an der Finalisierung kommerzieller Herstellungsverträge und der Planung der Herstellungsaufträge. Darüber hinaus hat PAION Einkaufsinfrastrukturen analysiert und bereitet die Implementierung vor. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

dd) Risiken in Bezug auf Patente und andere Formen des Schutzes geistigen Eigentums

Die Geschäftstätigkeit von PAION ist in hohem Maße von der Fähigkeit abhängig, möglichst umfassenden Patentschutz und andere Formen des Schutzes geistigen Eigentums für die einzelnen Wirkstoffe zu erreichen und gegenüber Dritten zu verteidigen, ohne deren Rechte zu verletzen. Es kann nicht gewährleistet werden, dass derzeit anhängige oder künftige Patentanmeldungen zu einer Patenterteilung führen oder erteilte Patente bzw. Patentlizenzen wirksam oder von ausreichendem Umfang sind, um PAION bzw. seinen Lizenznehmern einen ausreichenden Rechtsschutz bzw. einen Marktvorteil zu verschaffen. PAION arbeitet kontinuierlich mit einer erfahrenen Patentanwaltskanzlei zusammen, um den Schutz von PAIONs geistigem Eigentum absichern und mögliche

Bedrohungen frühzeitig erkennen und adressieren zu können sowie selbst keine fremden Patente zu verletzen. Es handelt sich um ein moderates Risiko. Die Risikoeinstufung hat sich im Vergleich zum Vorjahr um eine Kategorie verringert.

Für den chinesischen Markt wird von einem Mitbewerber von PAIONs dortigem regionalen Lizenznehmer Yichang Humanwell ein konkurrierendes Remimazolam-Produkt entwickelt. Sollte es zu einer Marktzulassung dieses Produkts innerhalb eines bestimmten Zeitraums kommen und eine Vermarktung ohne Verletzung der bestehenden Patente von Yichang Humanwell und PAION möglich sein, könnten sich die potentiellen Verkaufserlöse von PAIONs dortigem Lizenznehmer deutlich verringern. Darüber hinaus wäre PAION zur Leistung von Zahlungen in Höhe von EUR 1,75 Mio. (teilweise gegen Verrechnung mit den Lizenzgebühren) an Yichang Humanwell verpflichtet und der Prozentsatz der umsatzabhängigen Lizenzgebühren würde sich von 10 % auf 5 % halbieren. PAION geht davon aus, dass der bestehende Patentschutz eine erfolgreiche Vermarktung des konkurrierenden Produkts verhindert und würde im Falle einer potentiellen Marktzulassung dieses Produkts in Kooperation mit Yichang Humanwell entsprechende rechtliche Schritte prüfen, sofern bestehende Patente dabei verletzt werden sollten. Es handelt sich um ein hohes Risiko.

ee) Risiken im Zusammenhang mit Lizenznehmern

Im Zuge des Fortschritts der weltweiten Entwicklungsaktivitäten für Remimazolam werden zunehmend größere klinische Studien von Lizenznehmern durchgeführt und stehen wichtige regulatorische Abstimmungen, Treffen mit den jeweiligen Zulassungsbehörden und die Einreichung von Zulassungsanträgen zunehmend im Fokus der Lizenznehmer. Es besteht das Risiko, dass die Ergebnisse von klinischen Studien, Gesprächen mit den Zulassungsbehörden oder der Evaluation von Marktzulassungsanträgen durch die Behörden die Weiterentwicklung von Remimazolam für bestehende Lizenznehmer in dem jeweiligen von ihnen lizenzierten Markt nicht mehr attraktiv erscheinen lassen und sie ihre Lizenz aus diesem Grunde kündigen. Zur Verringerung dieses Risikos steht PAION in regelmäßigem Austausch mit allen Lizenznehmern und wirkt an der Evaluation von Entwicklungsplänen und Marktzulassungsanträgen mit, um die umfassenden Erfahrungen in der klinischen Entwicklung von Remimazolam und der diesbezüglichen Interaktion mit Behörden mit den Lizenznehmern zu teilen und damit die erfolgreiche Durchführung klinischer Studien und die Erfüllung der jeweiligen regulatorischen Anforderungen sowohl bei Studien als auch bei Marktzulassungsanträgen zu gewährleisten. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

Da PAION selbst über keine Vertriebsstrukturen verfügt und diese auch nicht global anstrebt, kann die potentielle Kommerzialisierung von Remimazolam in bestimmten Märkten nur durch Lizenznehmer erfolgen. Sollten für diese Märkte nicht rechtzeitig Lizenzverträge abgeschlossen werden können, könnte eine Vermarktung trotz etwaiger Marktzulassung erst verspätet erfolgen. PAION führt Partneringgespräche mit potentiellen weiteren Lizenznehmern, um eine sofortige Kommerzialisierung von Remimazolam nach potentieller Marktzulassung zu ermöglichen. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko.

b. Finanzrisiken

aa) Finanzierungsrisiken

PAION erwartet künftige Zahlungen aus bestehenden und gegebenenfalls noch zukünftig einzugehenden Kooperationen sowie aus Steuergutschriften, die zur Finanzierung des kurz- und mittelfristigen Finanzmittelbedarfs dienen. Dennoch benötigt PAION für die weitere Entwicklung in der EU nach Abschluss der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie oder die Kommerzialisierung von Remimazolam zusätzliche Finanzmittel. Der Finanzmittelbedarf könnte auch aufgrund von Verzögerungen oder Kostensteigerungen in der Entwicklung entstehen. Bei Nichterreichen der mit Lizenznehmern vereinbarten Ziele können Meilensteinzahlungen ausbleiben.

Ob PAION zukünftig in der Lage sein wird, zusätzliche finanzielle Mittel zu beschaffen, wird von dem Erfolg der Entwicklungstätigkeit, der Lizenznehmer- und Partneringaktivitäten, den Kapitalmarktbedingungen sowie weiteren Faktoren abhängen. Sollte es PAION nicht gelingen, Finanzmittel zu günstigen Konditionen oder überhaupt aufzunehmen, könnte PAION möglicherweise gezwungen sein, die betrieblichen Aufwendungen durch Verzögerung, Einschränkung oder Einstellung der Entwicklung von Remimazolam zu verringern bzw. Lizenzverträge in der EU oder Teilmärkten in der EU abzuschließen, obwohl diese nur eine geringere Wertschöpfung erlauben könnten als eine eigene Vermarktung.

PAION führt eine kurz-, mittel- und langfristige Planung des Finanzmittelbedarfs durch und aktualisiert diese fortlaufend, um so rechtzeitig zusätzlichen Finanzmittelbedarf zu erkennen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Darüber hinaus steht PAION in regelmäßigem Kontakt zu Investoren sowie (potentiellen) Pharmapartnern und Lizenznehmern. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

bb) Währungsrisiken

PAION schließt teilweise Verträge in Fremdwährungen, vornehmlich in US-Dollar und in Britischem Pfund, ab. Ein starker Anstieg dieser Währungen gegenüber dem Euro könnte die Kosten für die Entwicklung und Marktvorbereitung von Remimazolam verteuern. Um dieses Risiko zu verringern, hält PAION auch Zahlungsmittel in US-Dollar und Britischem Pfund. Währungsrisiken ergeben sich des Weiteren aus potentiellen zukünftigen umsatzabhängigen Lizenzzahlungen, die je nach lizenziertem Markt in unterschiedlichen Währungen, insbesondere in US-Dollar aus der potentiellen Vermarktung in den USA, von den Lizenznehmern zu leisten sind, sowie aus der Umrechnung der Einzelabschlüsse der ausländischen Tochtergesellschaften von Britischen Pfund in Euro, da für die Tochtergesellschaften das Britische Pfund die funktionale Währung ist.

Die Währungsrisiken werden systematisch auf Basis einer kurz- und mittelfristigen Planung erfasst und überwacht. Der Vorstand hat mit Zustimmung des Aufsichtsrats klare Regeln verfasst, mit welchen Sicherungsinstrumenten Währungsrisiken begrenzt werden sollen. Unter bestimmten Voraussetzungen werden für Fremdwährungspositionen, bei denen Höhe und

Zeitpunkt der Fälligkeit von Zahlungsströmen relativ sicher sind, Sicherungsgeschäfte abgeschlossen oder entsprechende Fremdwährungsbestände gehalten. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

cc) Liquiditäts- und Ausfallrisiken

PAIONs Finanzmittelbestände werden bei verschiedenen Banken gehalten. Es besteht das Risiko, dass PAION beim Ausfall einer oder mehrerer dieser Banken keinen Zugriff mehr auf die dort angelegten Finanzmittel erlangen könnte. Um dieses Risiko zu minimieren, werden soweit möglich nur Anlagen mit geringstmöglichem Risiko getätigt, die über den Einlagensicherungsfonds abgesichert sind. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

dd) Steuerliche Risiken

PAION verfügt über steuerliche Verlustvorträge in nennenswertem Umfang. PAION geht davon aus, dass aufgrund der derzeitigen deutschen und britischen Steuergesetzgebung diese Verlustvorträge ohne zeitliche Begrenzung vorgetragen und entsprechend den steuerlichen Rahmenbedingungen (z. B. Mindestversteuerung) zur Verrechnung mit künftigen Gewinnen genutzt werden können. Sollte die Nutzbarkeit der steuerlichen Verlustvorträge teilweise oder vollständig nicht möglich sein, beispielsweise aufgrund von Gesetzesänderungen, der Veränderung der Kapitalausstattungen oder der Eigentümerstrukturen sowie sonstiger Ereignisse, würden für die in Zukunft bei erfolgreicher Entwicklung von Remimazolam erwarteten Gewinne höhere als erwartete Ertragsteuerzahlungen anfallen. Je nach tatsächlicher Ausgestaltung könnten auch die Folgen eines potentiellen Brexits zu Ertragsteuerzahlungen auf potentielle zukünftig erwartete Gewinne, etwa durch eine mögliche Hinzurechnungsbesteuerung, führen. Diese Steuerzahlungen würden entsprechend die Liquidität belasten.

Die Entwicklungskosten für Remimazolam werden aufgrund der aktuellen steuerlichen Gesetze in Großbritannien durch Steuergutschriften gefördert. Bei der Ermittlung der Erstattungsansprüche wird die in den Vorjahren zwischen PAION und den britischen Finanzbehörden abgestimmte Ermittlungsmethodik zugrunde gelegt. Sollte die Ermittlungsmethodik von den Finanzbehörden geändert oder nicht mehr anerkannt werden, könnten die Gutschriften künftig deutlich geringer als erwartet ausfallen oder gänzlich wegfallen. Bereits bilanzierte Erstattungsansprüche könnten in einem solchen Fall nicht mehr werthaltig sein und erhaltene, von den Behörden noch nicht final geprüfte Gutschriften könnten teilweise oder vollständig zurückgezahlt werden müssen. Aufgrund einer bereits beschlossenen Gesetzesänderung wird die steuerliche Förderung durch Steuergutschriften für PAION in zukünftigen Perioden deutlich geringer ausfallen.

PAION beobachtet fortlaufend die für den Konzern relevante Steuergesetzgebung und Rechtsprechung und zieht für alle wesentlichen steuerlichen Fragestellungen Rat von externen Steuerberatern ein. Bei der Nutzbarkeit der steuerlichen Verlustvorträge handelt es sich um ein

erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein. Bei der Reduktion oder dem Wegfall von Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden handelt es sich um ein moderates Risiko.

ee) Insolvenzzrisiko

Es besteht das Risiko, dass eine oder mehrere Tochtergesellschaften der PAION AG insolvent werden. Sollte dieses Risiko eintreten, könnte dies zu erheblichen Wertberichtigungen auf die Anteile und Forderungen an Tochtergesellschaften führen und entsprechend das Eigenkapital der PAION AG reduzieren. Ferner könnte ein Ausbleiben erwarteter Zahlungen von Tochtergesellschaften, z. B. Darlehensrückzahlungen, zu einer Zahlungsunfähigkeit von PAION führen.

Zur Überwachung der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der operativen Tochtergesellschaften erfolgt für diese eine monatliche Berichterstattung, bei der jeweils eine Bilanz und eine Gewinn- und Verlustrechnung erstellt wird. Die Liquidität für jede Gesellschaft wird auf Tagesbasis überwacht. Es handelt sich um ein hohes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

c. IT-Risiken

Als global tätiger Konzern verfügt PAION über komplexe IT-Systeme, die den verzögerungsfreien Austausch von Daten sowohl über stationäre als auch mobile Endgeräte ermöglichen. Es besteht das Risiko, dass sich Fremde unbefugt Zugang verschaffen und vertrauliche Daten löschen, korrumpieren oder zum Nachteil PAIONs nutzen oder die IT-Infrastruktur vorsätzlich beschädigen. Dies könnte sowohl durch direkte Angriffe, Zugänge über mobile Endgeräte oder die Einspielung sog. Malware erfolgen, die unbeabsichtigt vom Nutzer installiert oder ausgeführt wird. PAION hat ein integriertes mehrstufiges Sicherheitskonzept implementiert, das das Risiko solcher Zugriffe weitgehend reduziert. Es handelt sich um ein erhöhtes Risiko. Im Falle des Eintritts könnte die potentielle Schadenshöhe bestandsgefährdend sein.

d. Rechtliche und Compliance-Risiken

PAION arbeitet mit einer Vielzahl externer Partner in unterschiedlichen Regionen zusammen, tauscht regelmäßig vertrauliche Informationen aus und führt klinische Studien in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Jurisdiktionen durch. Daraus ergeben sich verschiedene Risiken.

Es besteht das Risiko, dass vertrauliche Informationen weitergegeben oder veröffentlicht oder missbräuchlich verwendet werden. PAION hat interne Richtlinien für den Umgang mit vertraulichen Informationen implementiert und führt einen Informationsaustausch mit Externen nur auf Basis von Vertraulichkeitsvereinbarungen durch. Alle Arbeitsverträge enthalten Verschwiegenheitsklauseln. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

Im Rahmen der Durchführung klinischer Studien besteht immer auch ein Haftpflichtrisiko; etwa im Falle unerwarteter körperlicher Schäden für die Patienten oder Probanden. PAION sichert

diese Risiken grundsätzlich durch landesspezifische Probanden-/Patientenversicherungen für alle klinischen Studien ab. Es handelt sich um ein moderates Risiko.

e. Risiken im Zusammenhang mit einem potentiellen „Brexit“

Der potentielle Ausstieg des Vereinigten Königreichs aus der Europäischen Union (sog. „Brexit“) birgt eine Vielzahl potentieller Risiken, die sich auf Basis des aktuellen Stands der Verhandlungen zwischen dem Vereinigten Königreich und der EU sowie der innerhalb des Vereinigten Königreichs laufenden kontroversen Diskussion um mögliche (Austritt-)Szenarien weder umfänglich erfassen oder qualitativ genauer spezifizieren noch zeitlich oder quantitativ in Bezug auf potentielle Schadenshöhen bestimmen lassen. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts steht weder fest, ob der avisierte Austrittstermin Ende März 2019 tatsächlich eingehalten werden bzw. der Austritt überhaupt erfolgen wird, noch welche potentiellen Übergangsbestimmungen für welchen Zeitraum im Anschluss an einen etwaigen Austritt gelten könnten, da die Verhandlungen und insbesondere auch die innerhalb des Vereinigten Königreichs kontrovers diskutierten Möglichkeiten und Szenarien seit dem vierten Quartal 2018 deutlich an Dynamik gewonnen haben. Grundsätzlich könnten sich jedoch für PAION potentiell Risiken in folgenden Bereichen ergeben. Diese Übersicht ist jedoch aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht notwendigerweise vollständig. Ebenso kann aus diesem Grund keine sinnvolle Kategorisierung potentieller Risiken erfolgen.

Möglicherweise könnten sich regulatorische Anforderungen an die Zulassung neuer Medikamente ändern, sodass aktuell durchgeführte bzw. geplante Entwicklungsprogramme nicht ohne Überarbeitung und daraus resultierende zusätzlichen Kosten und längere Entwicklungszeit für die Zulassung von Remimazolam im Vereinigten Königreich verwendet werden könnten. Im Falle einer Zulassung könnten – je nach dann bestehender Ausgestaltung der kommerziellen Strukturen in der PAION-Gruppe – Handelsbeschränkungen jeglicher Art sowie Zölle oder sonstige Abgaben PAIONs Wettbewerbsfähigkeit im Vereinigten Königreich einschränken bzw. potentielle Erlöse reduzieren.

Da Remimazolam ein Entwicklungskandidat der englischen Konzerngesellschaft PAION UK Ltd ist und vielfältige Leistungserbringung innerhalb der Gruppe auch zwischen Deutschland und England erfolgt, könnten sich diesbezüglich Einschränkungen ergeben, die den sinnvollen und effizienten Leistungsaustausch innerhalb der Gruppe behindern. Dies könnte etwa organisatorische, logistische, steuerliche, personelle und finanzielle Aspekte betreffen. Unter anderem könnte die Freizügigkeit der Mitarbeiter der PAION-Gruppe eingeschränkt werden.

Darüber hinaus könnten sich grundsätzlich auch losgelöst von der innerkonzernlichen Leistungserbringung insbesondere steuerliche Risiken aus einem potentiellen Brexit ergeben, etwa durch eine mögliche Hinzurechnungsbesteuerung in zukünftigen Perioden.

4. Marktchancen

PAION konzentriert sich auf die klinische Entwicklung von Arzneimittelkandidaten im Bereich der Anästhesie mit hohem medizinischen Bedarf mit der Vision, an der Vermarktung selber teilzuhaben.

Der Anästhesiemarkt wird weitgehend als ausreichend versorgt angesehen, und es hat seit Jahrzehnten keine relevanten Innovationen gegeben. Dennoch existieren Eingriffe, bei denen die Produkteigenschaften von Remimazolam entweder Sicherheits- oder Wirksamkeitsvorteile zeigen, die attraktive Marktchancen eröffnen. Der Bedarf an innovativen Anästhesielösungen wächst aufgrund einer alternden Bevölkerung mit immer mehr und komplizierteren chirurgischen Eingriffen, bei denen die bestehenden Produkte gewisse Sicherheitsprobleme aufweisen. Diese Tatsache will PAION für sich nutzen. Die meisten großen Pharmaunternehmen haben sich von der aktiven Förderung ihrer Produktpalette in diesem therapeutischen Bereich zurückgezogen. Marktforschungsanalysen haben ergeben, dass der höchste medizinische Bedarf in diesem Bereich darin liegt, Substanzen zur Verfügung zu stellen, die ein überlegenes Sicherheitsprofil besitzen. Zudem äußern Anästhesisten häufig den Wunsch nach einem kurz wirkenden, sicheren und gut steuerbaren Mittel. PAION reagiert auf diesen medizinischen Bedarf mit der Entwicklung von Remimazolam.

Die klinische Entwicklung von Remimazolam in der Kurzsedierung bei kleineren Eingriffen ist in den USA bereits abgeschlossen und der dortige Lizenznehmer Cosmo, der für alle weiteren Aktivitäten in den USA verantwortlich ist, erwartet die Einreichung des Zulassungsantrags in Kürze. Mit dem Vermarktungsstart von Remimazolam in den USA wird 2020 gerechnet. PAIONs chinesischer Lizenznehmer Yichang Humanwell hat den Zulassungsantrag in der Kurzsedierung in China im November 2018 gestellt. Für Europa evaluiert PAION derzeit die Möglichkeit einer Einreichung eines Zulassungsantrags für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA auf Basis des abgeschlossenen US-Entwicklungsprogramms. PAION geht auf Basis eines Pre-Submission-Meetings mit der EMA davon aus, dass das bestehende Datenpaket ausreichend ist, um den Zulassungsantrag für die Kurzsedierung in der EU stellen zu können. Die Entwicklung in der Allgemeinanästhesie in Japan ist abgeschlossen, und der japanische Lizenznehmer Mundipharma hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie im Dezember 2018 in Japan eingereicht. PAIONs russischer Lizenznehmer R-Pharm plant aktuell nach der im November 2018 erfolgreich abgeschlossenen Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019. Der südkoreanische Lizenznehmer Hana Pharm plant nach der im Oktober 2018 erfolgreich abgeschlossenen Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie zunächst die Etablierung des Produktionsprozesses für eine eigene Herstellung von Remimazolam in Südkorea und die Einreichung des Zulassungsantrags in der Allgemeinanästhesie 2020. PAION geht davon aus, dass für die Einreichung des Zulassungsantrags für die Allgemeinanästhesie in der EU über die aktuell in der EU laufende Phase-III-Studie hinaus keine weitere Studie durchgeführt werden muss. Die dritte Indikation ist die Sedierung auf der Intensivstation; in dieser Indikation wurde in Japan bereits

eine Phase-II-Studie gestartet, die jedoch nicht abgeschlossen wurde. PAION sieht ein attraktives Umsatzpotential in jeder der drei Indikationen je nach regionalen Gegebenheiten.

An einer positiven Entwicklung von Remimazolam in den USA und durch die Lizenznehmer in Japan, China, Kanada, Russland/GUS, der Türkei, der MENA-Region und Südkorea partizipiert PAION finanziell in Form von Meilensteinzahlungen und Umsatzbeteiligungen ab Vermarktung sowie durch den Erhalt zusätzlicher Entwicklungsdaten. Für ausgewählte europäische Märkte wird eine eigene Vermarktung angestrebt. Für alle anderen Regionen ist es Ziel, Lizenznehmer oder Vertriebspartner zu finden. PAION wird sich 2019 vornehmlich auf den Abschluss der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie in Europa, die Unterstützung seiner Lizenznehmer bei der Einreichung von Zulassungsanträgen und der anschließenden Interaktion mit den Zulassungsbehörden sowie den Aufbau der Supply Chain konzentrieren, um Remimazolam rechtzeitig sowohl für die eigene kommerzielle Nutzung in der EU bereitstellen als auch den Lizenznehmern für ihre jeweiligen Territorien zur Verfügung stellen zu können.

Insgesamt hat PAION die Chance auf signifikante Lizezeinnahmen bzw. Einnahmen aus einer eigenen möglichen Vermarktung von Remimazolam. Basierend auf den bisher durchgeführten Marktforschungsaktivitäten ist Remimazolam ein idealer Kandidat, um den Aufbau einer kommerziellen Plattform im Anästhesiebereich zu initiieren.

Gesamtbild der Chancen und Risiken

Die im Berichtsjahr erfolgten Einreichungen von Marktzulassungsanträgen in China und Japan waren wichtige Meilensteine auf dem Weg zu ersten Marktzulassungen für Remimazolam in gleich mehreren Regionen und Indikationen; auch die Einreichung des Marktzulassungsantrags in den USA steht kurz bevor und die Lizenznehmer in den anderen Regionen haben gute Entwicklungsschritte in 2018 auf dem Weg zur potentiellen Einreichung von Marktzulassungsanträgen in ihren lizenzierten Territorien gemacht. Das Risiko des Scheiterns der Entwicklung von Remimazolam hat sich dadurch weiter reduziert.

Die im Berichtsjahr durchgeführte Kapitalerhöhung hat den notwendigen Finanzbedarf bis zur Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Allgemeinanästhesie in der EU weiter reduziert. Die Risikolage hat sich damit insgesamt gegenüber dem Vorjahr verbessert.

Es wird erwartet, dass der Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA in Kürze gestellt wird und eine dortige Vermarktung dann ab 2020 beginnen könnte. In Japan und China könnte eine mögliche Marktzulassung jeweils noch gegen Ende 2019 oder 2020 erfolgen. Darüber hinaus könnte 2019 die Einreichung weiterer Marktzulassungsanträge durch Lizenznehmer in ihren jeweiligen Territorien erfolgen. Unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren hat sich die Chancenlage gegenüber dem Vorjahr verbessert. Da Remimazolam noch nicht vermarktet wird und somit noch keine nachhaltigen Umsatzerlöse erzielt werden, schreibt PAION weiterhin Verluste.

Nachtragsbericht

Wesentliche Ereignisse haben sich im Zeitraum zwischen dem Abschlusstichtag, dem 31. Dezember 2018, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts nicht ergeben.

Prognosebericht

Entwicklungs- und Vermarktungsausblick (PAION-Gruppe)

PAIONs Schwerpunkte 2019 liegen auf den Themen Entwicklungsprogramm in Europa, Zulassungsverfahren in den USA und anderen Regionen, Herstellung von und Supply Chain für Remimazolam. Darüber hinaus wird erwartet, dass die Entwicklungs- und Zulassungsaktivitäten in allen Territorien auch die anderen Indikationen weiter vorantreiben.

Europa

Für die EU arbeitet PAION an der Weiterentwicklung des klinischen Entwicklungsprogramms von Remimazolam. Im Fokus stehen dabei 2019 die Durchführung und der Abschluss der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie sowie erste Entwicklungsarbeiten zur Abarbeitung des mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplans. Als Ergebnis der Abstimmungen mit der EMA prüft PAION derzeit eine mögliche Einreichung eines Marktzulassungsantrags in der EU für die Indikation Kurzsedierung. Grundlage für die Einreichung sind die Daten aus dem US-Entwicklungsprogramm.

USA

In den USA steht die Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Kurzsedierung durch den Lizenznehmer Cosmo im Vordergrund, der in Kürze gestellt werden soll. Bei regulärem Verlauf des Zulassungsverfahrens kann mit einem Vermarktungsstart von Remimazolam in den USA 2020 gerechnet werden.

Rest der Welt

PAION unterstützt seine Lizenznehmer bei der Vorbereitung und Einreichung von Zulassungsanträgen. In China hat der Lizenznehmer Yichang Humanwell den Zulassungsantrag im November 2018 gestellt, so dass bei positivem Verlauf eine Marktzulassung ab Ende 2019 möglich ist. In Japan hat der Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag im Dezember 2018 gestellt. Eine Marktzulassung könnte frühestens ab Ende 2019 erfolgen.

PAION erwartet, dass die anderen regionalen Remimazolam-Lizenznehmer ihre Aktivitäten zur Entwicklung von Remimazolam und/oder die Vorbereitung der Zulassungsanträge fortführen. Der Lizenznehmer R-Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019. Der Lizenznehmer TR-Pharm plant auf Basis des US-amerikanischen oder des japanischen

Dossiers die Einreichung eines Zulassungsantrags in der Türkei im Laufe des Jahres 2019, und Hana Pharm plant in Südkorea nach der Etablierung des Produktionsprozesses für Remimazolam die Einreichung des Zulassungsantrags 2020.

Weitere Aktivitäten

PAION arbeitet am Aufbau der Supply Chain, um Remimazolam als Produkt rechtzeitig für den kommerziellen Vertrieb durch die Lizenznehmer bzw. durch PAION selbst zur Verfügung stellen zu können.

Schließlich plant PAION in geringem Umfang und abhängig von möglichen Zeitpunkten einer Einreichung eigener Marktzulassungsanträge für Remimazolam in Europa präkommerzielle Aktivitäten zur Vorbereitung einer geplanten Eigenvermarktung.

Finanzausblick 2019 (PAION-Gruppe)

PAION erwartet im Jahr 2019 ca. EUR 8 Mio. Umsatzerlöse, davon EUR 7,5 Mio. in Zusammenhang mit der geplanten Einreichung des Remimazolam-Zulassungsantrags in den USA durch Cosmo. Zudem betreffen EUR 0,5 Mio. Umsatzerlöse von TR-Pharm in Zusammenhang mit der Übergabe des japanischen Zulassungsdossiers in englischer Sprache oder des US-amerikanischen Zulassungsantrags.

Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen werden aufgrund fortlaufender Investitionen in die Entwicklung von Remimazolam inklusive der EU-Phase-III-Studie abhängig vom Fortschritt der Entwicklung zwischen ca. EUR 13 Mio. und ca. EUR 15 Mio. betragen. Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten aufgrund der steuerlichen Förderung durch die britischen Finanzbehörden werden zu einem Steuerertrag von ca. EUR 2 Mio. führen. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen werden sich auf ca. EUR 4 Mio. bis ca. EUR 5 Mio. belaufen, abhängig vom Ausmaß der präkommerziellen Aktivitäten. Es wird ein Jahresfehlbetrag zwischen ca. EUR 7 Mio. und ca. EUR 10 Mio. für 2019 erwartet.

Wesentliche Annahme für den Ausblick ist, dass die Aktivitäten von PAION und der Lizenznehmer wie erwartet fortschreiten. Verzögerungen würden zu einer Verschiebung wesentlicher Kostenblöcke und/oder Umsatzerlöse ins Jahr 2020 oder darüber hinaus führen. Ferner liegt den Planungen der derzeitige Stand der Gespräche mit den Zulassungsbehörden zugrunde. Durch zusätzliche unerwartete Anforderungen der Zulassungsbehörden könnten höhere Kosten als geplant anfallen und sich regulatorische Entscheidungen und darauf basierende Umsatzerlöse verzögern.

Der Kassenbestand einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten sichert unter Berücksichtigung der aktuellen Planung inklusive der erwarteten Meilensteinzahlung in Zusammenhang mit der Einreichung des Zulassungsantrags in den USA eine Liquiditätsreichweite bis ungefähr Mitte 2020.

PAION erwartet auf Basis der aktuellen Planung zusätzlichen Finanzierungsbedarf in Höhe von ca. EUR 10 Mio. bis zur Einreichung des Marktzulassungsdossiers in der Allgemeinanästhesie in der EU.

Darüber hinaus besteht in den kommenden Jahren weiterer Finanzmittelbedarf für die geplante eigene Vermarktung in ausgewählten europäischen Märkten. Die Höhe dieses Finanzmittelbedarfs hängt davon ab, wie PAION den Vertrieb letztlich gestalten und auf welche europäischen Länder sich PAION zunächst fokussieren wird. Darüber hinaus besteht weiterer Finanzmittelbedarf für die beabsichtigte Entwicklung der Indikation Sedierung auf der Intensivstation sowie für den mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplan. PAION geht davon aus, dass ein Teil des Gesamtfinanzmittelbedarfs durch potentielle künftige Meilensteinzahlungen und Lizenzeinnahmen gedeckt werden kann.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Kostenstrukturen wird für die PAION AG im Geschäftsjahr 2019 mit einem Jahresfehlbetrag von ca. EUR 1 Mio. bis ca. EUR 2 Mio. gerechnet.

Aachen, 19. März 2019
PAION AG


Dr. Wolfgang Söhngen


Dr. Jürgen Beck


Abdelghani Omar

Jahresabschluss

PAION AG

Bilanz zum 31. Dezember 2018

AKTIVA	31.12.2018 EUR	31.12.2017 EUR
Anlagevermögen		
Finanzanlagen		
Anteile an verbundenen Unternehmen	94.761.015,15	12.768.015,15
Wertpapiere des Anlagevermögens	11,70	11,70
	94.761.026,85	12.768.026,85
	94.761.026,85	12.768.026,85
Umlaufvermögen		
Forderungen und sonstige Vermögensgegenstände		
Forderungen gegen verbundene Unternehmen	22.549.566,47	89.755.236,38
Sonstige Vermögensgegenstände	32.013,96	48.700,27
	22.581.580,43	89.803.936,65
Kassenbestand und Guthaben bei Kreditinstituten	15.047.836,95	23.617.132,75
	37.629.417,38	113.421.069,40
Rechnungsabgrenzungsposten	54.740,41	78.537,16
	132.445.184,64	126.267.633,41

PASSIVA	31.12.2018 EUR	31.12.2017 EUR
Eigenkapital		
Gezeichnetes Kapital	63.858.143,00	61.120.046,00
davon: 63.858.143 Stückaktien (Vorjahr: 61.120.046 Stückaktien)		
Bedingtes Kapital: EUR 29.681.093,00 (Vorjahr: EUR 28.919.190,00)		
Kapitalrücklage	149.295.473,46	146.659.568,24
Bilanzverlust	-81.546.376,56	-82.200.663,32
	131.607.239,90	125.578.950,92
Rückstellungen		
Sonstige Rückstellungen	545.697,38	452.223,64
Verbindlichkeiten		
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	130.103,49	117.703,74
davon mit einer Restlaufzeit bis zu einem Jahr: EUR 130.103,49 (Vorjahr: EUR 117.703,74)		
Verbindlichkeiten gegenüber verbundenen Unternehmen	9.478,64	8.141,95
davon mit einer Restlaufzeit bis zu einem Jahr: EUR 9.478,64 (Vorjahr: EUR 8.141,95)		
Sonstige Verbindlichkeiten	152.665,23	110.613,16
davon mit einer Restlaufzeit bis zu einem Jahr: EUR 152.665,23 (Vorjahr: EUR 110.613,16)		
davon aus Steuern: EUR 92.525,89 (Vorjahr: EUR 76.461,44)		
	292.247,36	236.458,85
	132.445.184,64	126.267.633,41

Gewinn- und Verlustrechnung für das Geschäftsjahr 2018

	2018 EUR	2017 EUR
Umsatzerlöse	1.026.159,35	1.043.479,12
Sonstige betriebliche Erträge	263.851,16	592.176,85
Personalaufwand		
Löhne und Gehälter	-1.676.315,69	-1.621.939,16
Soziale Abgaben	-108.376,50	-103.478,49
	-1.784.692,19	-1.725.417,65
Abschreibungen auf immaterielle Vermögensgegenstände des Anlagevermögens und Sachanlagen	0,00	-5.258,00
Sonstige betriebliche Aufwendungen	-1.860.828,10	-3.143.793,43
Sonstige Zinsen und ähnliche Erträge	3.009.796,54	3.093.098,89
davon von verbundenen Unternehmen: EUR 3.003.640,97 (Vorjahr: EUR 3.073.329,35)		
Ergebnis vor Steuern	654.286,76	-145.714,22
Sonstige Steuern	0,00	-94,66
Jahresergebnis	654.286,76	-145.808,88
Verlustvortrag	-82.200.663,32	-82.054.854,44
Bilanzverlust	-81.546.376,56	-82.200.663,32

Anhang

PAION AG

Anhang für das Geschäftsjahr 2018

Vorbemerkung

Der Jahresabschluss der PAION AG, Martinstr. 10–12, 52062 Aachen, HRB 12528, Registergericht Aachen, für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 ist nach den Vorschriften des Handelsgesetzbuches (HGB) und des Aktiengesetzes (AktG) in der jeweils geltenden Fassung aufgestellt. Bilanz und Gewinn- und Verlustrechnung entsprechen den Gliederungsvorschriften der §§ 266 und 275 HGB. Der Anhang wurde auf der Grundlage der §§ 284 bis 288 HGB erstellt.

Die Aktien der PAION AG sind an der Frankfurter Wertpapierbörse zum Handel zugelassen und im Prime Standard des regulierten Marktes notiert. Gemäß § 267 Absatz 3 Satz 2 HGB gilt die PAION AG als große Kapitalgesellschaft, da sie durch die von ihr ausgegebenen Wertpapiere einen organisierten Markt im Sinne des § 2 Abs. 11 des Gesetzes über den Wertpapierhandel (WpHG) in Anspruch nimmt.

Bilanzierungs- und Bewertungsmethoden

1. Die Gegenstände des Anlagevermögens werden zu Anschaffungskosten bewertet und planmäßig abgeschrieben. Die Abschreibung erfolgt linear. Geringwertige Vermögensgegenstände mit Anschaffungskosten bis EUR 800 werden im Jahr des Zugangs in vollem Umfang abgeschrieben. Im Bedarfsfall werden außerplanmäßige Abschreibungen auf den niedrigeren beizulegenden Wert vorgenommen. Soweit der Grund hierfür nicht mehr besteht, erfolgt eine Zuschreibung gemäß § 253 Abs. 5 HGB.
2. Finanzanlagen werden zu Anschaffungskosten oder zum niedrigeren beizulegenden Wert bilanziert.
3. Die Bewertung der Forderungen und der sonstigen Vermögensgegenstände erfolgt grundsätzlich zum Nennwert. Fremdwährungsforderungen wurden grundsätzlich mit dem Devisenkassamittelkurs zum Abschlussstichtag umgerechnet. Bei einer Restlaufzeit von mehr als einem Jahr wurde dabei das Realisationsprinzip (§ 252 Abs. 1 Nr. 4 Halbsatz 2

HGB) und das Anschaffungskostenprinzip (§ 253 Abs. 1 Satz 1 HGB) beachtet.

4. Die Rückstellungen werden nach vernünftiger kaufmännischer Beurteilung gebildet und sind notwendig sowie ausreichend bemessen. Rückstellungen mit einer Laufzeit von mehr als einem Jahr werden mit dem ihrer Restlaufzeit entsprechenden durchschnittlichen Marktzinssatz der letzten sieben Geschäftsjahre abgezinst.
5. Verbindlichkeiten (inkl. der Fremdwährungsverbindlichkeiten) werden zum Erfüllungsbetrag bilanziert. Verbindlichkeiten in Fremdwährung wurden grundsätzlich mit dem Devisenkassamittelkurs zum Abschlussstichtag umgerechnet. Bei einer Restlaufzeit von mehr als einem Jahr wurde dabei das Realisationsprinzip (§ 252 Abs. 1 Nr. 4 Halbsatz 2 HGB) und das Anschaffungskostenprinzip (§ 253 Abs. 1 Satz 1 HGB) beachtet.
6. Bei der Erstellung der Gewinn- und Verlustrechnung wird das Gesamtkostenverfahren gemäß § 275 Abs. 2 HGB zugrunde gelegt.

Erläuterungen zu den Bilanz- und GuV-Posten

(I) Finanzanlagen

Die Anteile an verbundenen Unternehmen zum 31. Dezember 2018 betreffen die PAION Holdings UK Ltd (TEUR 94.311) und die PAION Deutschland GmbH (TEUR 450). Die Anteile an der PAION Holdings UK Ltd haben sich im Berichtsjahr im Rahmen einer Kapitalerhöhung durch Sacheinlage um TEUR 81.993 erhöht. Dabei wurde das von der PAION AG der PAION Holdings UK Ltd gewährte Darlehen vollständig (TEUR 4.737) sowie das der PAION UK Ltd gewährte Darlehen teilweise (TEUR 77.256) als Einlage in die PAION Holdings UK Ltd eingebracht. Die Zusammensetzung und Entwicklung des Anlagevermögens stellt sich wie folgt dar:

	Anschaffungs- und Herstellungskosten			31.12.2018 EUR
	01.01.2018 EUR	Zugänge EUR	Abgänge EUR	
Immaterielle Vermögensgegenstände				
Konzessionen, gewerbliche Schutzrechte und ähnliche Rechte und Werte sowie Lizenzen an solchen Rechten und Werten	60.075,05	0,00	0,00	60.075,05
	60.075,05	0,00	0,00	60.075,05
Finanzanlagen				
Anteile an verbundenen Unternehmen	59.966.512,25	81.993.000,00	0,00	141.959.512,25
Wertpapiere des Anlagevermögens	11,70	0,00	0,00	11,70
	59.966.523,95	81.993.000,00	0,00	141.959.523,95
	60.026.599,00	81.993.000,00	0,00	142.019.599,00

Kumulierte Abschreibungen				Buchwerte	
01.01.2018	Zugänge	Abgänge	31.12.2018	31.12.2018	31.12.2017
EUR	EUR	EUR	EUR	EUR	EUR
60.075,05	0,00	0,00	60.075,05	0,00	0,00
60.075,05	0,00	0,00	60.075,05	0,00	0,00
47.198.497,10	0,00	0,00	47.198.497,10	94.761.015,15	12.768.015,15
0,00	0,00	0,00	0,00	11,70	11,70
47.198.497,10	0,00	0,00	47.198.497,10	94.761.026,85	12.768.026,85
47.258.572,15	0,00	0,00	47.258.572,15	94.761.026,85	12.768.026,85

(2) Forderungen gegen verbundene Unternehmen

Die Forderungen gegen verbundene Unternehmen setzen sich zum 31. Dezember 2018 wie folgt zusammen:

EUR	Gesamt	davon Darlehen	davon aus Dienstleistungen und Zinsen
PAION UK Ltd	22.546.538,08	22.434.000,00	112.538,08
PAION Deutschland GmbH	3.028,39	0,00	3.028,39
	22.549.566,47	22.434.000,00	115.566,47

Die Forderungen gegen verbundene Unternehmen haben eine Restlaufzeit von unter 12 Monaten.

(3) Sonstige Vermögensgegenstände

Die sonstigen Vermögensgegenstände zum 31. Dezember 2018 betreffen im Wesentlichen Umsatzsteuerforderungen (TEUR 31; Vorjahr: TEUR 37).

(4) Eigenkapital

Das Grundkapital beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 63.858.143,00 (Vorjahr: EUR 61.120.046,00) und ist eingeteilt in 63.858.143 Aktien ohne Nennbetrag (Stückaktien) (Vorjahr: 61.120.046 Aktien). Die Erhöhung des Grundkapitals um insgesamt EUR 2.738.097,00 im Berichtsjahr resultiert in Höhe von EUR 2.600.000,00 aus einer im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts sowie in Höhe von EUR 138.097,00 aus der Ausübung von Aktienoptionen. Details sind den folgenden Erläuterungen zu entnehmen.

Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 23. Mai 2018 ist der Vorstand ermächtigt, in der Zeit bis zum 22. Mai 2023 das Grundkapital mit Zustimmung des Aufsichtsrats einmalig oder mehrfach um bis zu insgesamt EUR 30.560.023,00 durch Ausgabe von bis zu 30.560.023 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien gegen Bar- oder

Sacheinlagen zu erhöhen (Genehmigtes Kapital 2018). Darüber hinaus ist der Vorstand ermächtigt worden, aus dem Genehmigten Kapital 2018 bis zu EUR 6.112.004,00 unter Ausschluss des Bezugsrechts für Barkapitalerhöhungen zu nutzen. Das noch verfügbare Genehmigte Kapital 2017 in Höhe von EUR 26.273.543,00 wurde aufgehoben.

Am 21. Juni 2018 hat der Vorstand mit Zustimmung des Aufsichtsrats beschlossen, im Rahmen der erteilten Ermächtigung der Hauptversammlung 2.600.000 auf den Inhaber lautende Stückaktien gegen Bareinlage unter Ausschluss des Bezugsrechts für die Altaktionäre an einen französischen institutionellen Investor auszugeben. Die neuen Aktien wurden zu einem Preis von EUR 2,00 ausgegeben. Die Kapitalerhöhung führte zu einem Bruttomittelzufluss von EUR 5,2 Mio. Das Grundkapital der Gesellschaft wurde hierdurch von EUR 61.127.526,00 um EUR 2.600.000,00 auf

EUR 63.727.526,00 durch Ausgabe von 2.600.000 neuen Aktien erhöht. Die Eintragung der Kapitalerhöhung im Handelsregister erfolgte am 25. Juni 2018. Das Genehmigte Kapital 2018 verringerte sich durch diese Kapitalmaßnahme um EUR 2.600.000,00 und beträgt zum 31. Dezember 2018 EUR 27.960.023,00.

Ferner wurde der Vorstand durch Hauptversammlungsbeschluss vom 23. Mai 2018 ermächtigt, bis zum 22. Mai 2023 einmalig oder mehrmals auf den Inhaber und/oder auf den Namen lautende Wandel-, Optionsschuldverschreibungen, Genussrechte und/oder Gewinnschuldverschreibungen im Gesamtbetrag von bis zu EUR 125.000.000,00 mit oder ohne Laufzeitbegrenzung zu begeben und den Inhabern bzw. Gläubigern von Schuldverschreibungen Wandlungs- bzw. Optionsrechte auf neue Aktien der PAION AG mit einem anteiligen Betrag des Grundkapitals von bis zu insgesamt EUR 26.200.000,00 zu gewähren (Bedingtes Kapital 2018 I). Darüber hinaus ist der Vorstand ermächtigt worden, aus dem Bedingten Kapital 2018 I bis zu EUR 6.112.004,00 unter Ausschluss des Bezugsrechts für Schuldverschreibungen mit Wandlungs- oder Optionsrechten bzw. Wandlungs- oder Optionspflichten gegen Barleistung zu nutzen. Das Bedingte Kapital 2017 in Höhe von EUR 26.200.000,00 wurde aufgehoben.

In der Hauptversammlung am 5. Mai 2008 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 815.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 815.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2008 I). In der Hauptversammlung am 19. Mai 2010 wurde beschlossen, das Bedingte Kapital 2008 I auf EUR 760.235,00 anzupassen. Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2008 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2008 sind zum 31. Dezember 2018 noch 205.250 Aktienoptionen an amtierende und ehemalige Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Bisher wurden 479.142 Aktienoptionen ausgeübt; davon 138.097 im Geschäftsjahr 2018. Die Ausübungen führten im Berichtsjahr zu einem Mittelzufluss von EUR 174.002,22. Zum 31. Dezember 2018 beträgt das Bedingte Kapital 2008 I EUR 281.093,00.

In der Hauptversammlung am 19. Mai 2010 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 720.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 720.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2010 I). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2010 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2010 sind zum 31. Dezember 2018 696.626 Aktienoptionen an amtierende und ehemalige Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Eine Ausübung der Aktienoptionen ist bisher noch nicht erfolgt.

In der Hauptversammlung am 21. Mai 2014 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 740.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 740.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2014). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2014 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2014 sind zum 31. Dezember 2018 533.885 Aktienoptionen an ehemalige und amtierende Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Eine Ausübung der Aktienoptionen ist bisher noch nicht erfolgt.

In der Hauptversammlung am 25. Mai 2016 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 840.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt 840.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2016). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2016 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2016 sind zum 31. Dezember 2018 701.185 Aktienoptionen an Vorstände und Mitarbeiter der PAION-Gruppe ausgegeben. Eine Ausübung der Aktienoptionen ist bisher noch nicht erfolgt.

In der Hauptversammlung am 23. Mai 2018 wurde beschlossen, das Grundkapital der PAION AG um bis zu insgesamt EUR 900.000,00 durch Ausgabe von bis zu insgesamt

900.000 neuen auf den Inhaber lautenden Stückaktien bedingt zu erhöhen (Bedingtes Kapital 2018 II). Die bedingte Kapitalerhöhung kann nur insoweit durchgeführt werden, wie die Inhaber von Optionsrechten, die von der PAION AG im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2018 gewährt werden, ihr Optionsrecht ausüben. Aus dem Aktienoptionsprogramm 2018 sind zum 31. Dezember 2018 noch keine Aktienoptionen ausgegeben.

(5) Rückstellungen

Die Rückstellungen sind wie folgt aufzugliedern:

	31.12.2018 EUR	31.12.2017 EUR
Boni	302.350,00	212.914,24
Ausstehende Kostenrechnungen	95.362,23	78.500,00
Abschluss- und Prüfungskosten	74.194,53	60.400,00
Rechts- und Beratungskosten	26.491,00	26.000,00
Übrige	47.299,62	74.409,40
	545.697,38	452.223,64

(6) Verbindlichkeiten gegenüber verbundenen Unternehmen

Die Verbindlichkeiten gegenüber verbundenen Unternehmen bestehen in voller Höhe gegenüber der Tochtergesellschaft PAION Deutschland GmbH aus der umsatzsteuerlichen Organisation. Die Verbindlichkeiten gegenüber verbundenen Unternehmen haben eine Restlaufzeit von unter 12 Monaten.

(7) Umsatzerlöse

Die Umsatzerlöse resultieren vollständig aus für die Tochtergesellschaften erbrachten Management- und Serviceleistungen, davon TEUR 895 (Vorjahr: TEUR 857) gegenüber PAION UK

Ltd sowie TEUR 131 (Vorjahr: TEUR 186) gegenüber PAION Deutschland GmbH.

(8) Sonstige betriebliche Erträge

Die sonstigen betrieblichen Erträge beinhalten Erträge aus Weiterberechnungen an die Tochtergesellschaften in Höhe von TEUR 145 (Vorjahr: TEUR 155), davon TEUR 75 (Vorjahr: TEUR 73) gegenüber PAION Deutschland GmbH sowie TEUR 70 (Vorjahr: TEUR 82) gegenüber PAION UK Ltd. Erträge aus Kursdifferenzen wurden in Höhe von TEUR 86 realisiert (Vorjahr: TEUR 395).

(9) Sonstige betriebliche Aufwendungen

Die sonstigen betrieblichen Aufwendungen umfassen im Wesentlichen Rechts- und Beratungskosten (TEUR 763; Vorjahr: TEUR 1.403), Versicherungen, Beiträge und Gebühren (TEUR 233; Vorjahr: TEUR 241), Aufwendungen für die Vergütung des Aufsichtsrats (TEUR 162; Vorjahr: TEUR 141), Reisekosten (TEUR 161; Vorjahr: TEUR 146), Serviceleistungen der PAION Deutschland GmbH (TEUR 150; Vorjahr: TEUR 173), Aufwendungen für IT-Hosting (TEUR 104; Vorjahr: TEUR 106) sowie Abschluss- und Prüfungskosten (TEUR 64; Vorjahr: TEUR 64). Im Berichtsjahr sind Aufwendungen aus Kursdifferenzen in Höhe von TEUR 68 angefallen (Vorjahr: TEUR 564). Der Rückgang der sonstigen betrieblichen Aufwendungen gegenüber dem Vorjahr resultiert vornehmlich aus geringeren Aufwendungen aus Kursdifferenzen und geringeren Aufwendungen im Zusammenhang mit Kapitalerhöhungen.

(10) Periodenfremde Erträge

Die periodenfremden Erträge belaufen sich im Geschäftsjahr 2018 auf TEUR 31 und resultieren aus Beitragserstattungen.

(II) Steuern

Zum 31. Dezember 2018 belaufen sich die steuerlichen Verlustvorräte der Gesellschaft für die Körperschaftsteuer auf rund EUR 32,5 Mio. (Vorjahr: EUR 33,3 Mio.) und für die Gewerbesteuer auf rund EUR 31,3 Mio. (Vorjahr: EUR 32,0 Mio.). Aufgrund der derzeitigen deutschen Steuergesetzgebung können diese Verlustvorräte ohne zeitliche Begrenzung vorgetragen und entsprechend der steuerlichen Rahmenbedingungen (z. B. Mindestversteuerung) zur Verrechnung mit künftigen Gewinnen genutzt werden.

Der zusammengefasste deutsche Ertragsteuersatz beträgt 32,45 % und resultiert aus dem Körperschaftsteuersatz von 15,0 %, dem Solidaritätszuschlag, der in Höhe von 5,5 % auf die Körperschaftsteuer erhoben wird, sowie der Gewerbeertragsteuer in Höhe von 16,625 %.

Bei Anwendung des aktuell geltenden zusammengefassten deutschen Ertragsteuersatzes würden sich für die steuerlichen Verlustvorräte zum 31. Dezember 2018 aktive latente Steuern in Höhe von TEUR 10.351 (Vorjahr: TEUR 10.591) ergeben.

Vermögensunterschiede zwischen dem steuerlichen Ansatz und dem Wertansatz nach HGB bestehen zum 31. Dezember 2018 und bestanden zum Vorjahresstichtag nicht.

Sonstige Pflichtangaben

(I) Anzahl der durchschnittlich beschäftigten Arbeitnehmer

Im Geschäftsjahr 2018 beschäftigte die Gesellschaft durchschnittlich sieben Arbeitnehmer (Vorjahr: acht Arbeitnehmer).

(2) Sonstige finanzielle Verpflichtungen

Der Kreditrahmen des dem verbundenen Unternehmen PAION UK Ltd gewährten Rahmenkredits von TEUR 40.000 zum Bilanzstichtag wird bis auf Weiteres gewährt. Zum Bilanzstichtag beläuft sich die Inanspruchnahme auf TEUR 22.434.

(3) Aktienoptionsprogramme

Es existieren insgesamt fünf aktive Aktienoptionsprogramme, im Rahmen derer zum Zeitpunkt der Vergabe amtierenden Vorständen und Mitarbeitern der PAION AG und deren Tochtergesellschaften Aktienoptionen gewährt wurden bzw. gewährt werden können. Alle Aktienoptionsprogramme sehen Unverfallbarkeitsfristen, Wartefristen und Ausübungshürden vor. Der jeweilige Ausübungspreis basiert auf dem durchschnittlichen Aktienkurs in einem bestimmten Zeitraum vor der Ausgabe der Aktienoptionen. Die Details der einzelnen Programme sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (auf die Darstellung des Aktienoptionsprogramms 2018, aus dem noch keine Aktienoptionen ausgegeben wurden, wird verzichtet):

	Aktienoptionsprogramm 2008 Genehmigt am 5.5.2008
Zugrunde liegendes Kapital	Bedingtes Kapital 2008 I
Laufzeit der Optionen	10 Jahre
Unverfallbarkeitsfrist	2–4 Jahre
Wartefrist	2–4 Jahre
Anzahl ausstehender Optionen, für die die Wartezeit zum 31.12.2018 abgelaufen ist	205.250
Ausübungsbedingung	Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis
Ausübungspreis *	EUR 1,84 bis EUR 2,69
Gewichteter durchschnittlicher Ausübungspreis *	EUR 1,89
Ausübungshürde zum 31.12.2018 *	EUR 2,66 bis EUR 3,88
Gewichtete durchschnittliche Restlaufzeit zum 31.12.2018	1,0 Jahre
Weitere Ausgaben möglich? (per 31.12.2018)	Nein
Anzahl insgesamt ausgegebener Optionen bis 31.12.2018	817.550
Anzahl ausgegebener Optionen zum 31.12.2018 **	205.250
an Mitarbeiter	91.000
an Vorstandsmitglieder	114.250
Anzahl insgesamt verfallener Optionen bis zum 31.12.2018	133.158
davon im Berichtsjahr verfallen	32.400
Anzahl insgesamt ausgeübter Optionen bis zum 31.12.2018	479.142
davon im Berichtsjahr ausgeübt	138.097
<p>*) bezogen auf noch ausgegebene Optionen zum 31.12.2018 **) bezogen auf den Mitarbeiter- oder Vorstandsstatus zum Zeitpunkt der Ausgabe</p>	

Aktienoptionsprogramm 2010
Genehmigt am 19.5.2010

Aktienoptionsprogramm 2014
Genehmigt am 21.5.2014

Aktienoptionsprogramm 2016
Genehmigt am 25.5.2016

Bedingtes Kapital 2010 I	Bedingtes Kapital 2014	Bedingtes Kapital 2016
10 Jahre	10 Jahre	10 Jahre
2 Jahre	2-4 Jahre	2-4 Jahre
4 Jahre	4 Jahre	4 Jahre
696.626	0	0
Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis	Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis	Kum. Wertzuwachs Aktienkurs von 5 % pro Jahr seit Ausgabe in Bezug auf den Ausübungspreis
EUR 2,01	EUR 1,99 bis EUR 2,60	EUR 2,25 bis EUR 2,60
EUR 2,01	EUR 2,21	EUR 2,34
EUR 2,50	EUR 2,24 bis EUR 2,84	EUR 2,31 bis EUR 2,72
5,1 Jahre	7,0 Jahre	9,2 Jahre
Nein	Nein	Ja
720.000	740.000	706.500
696.626	533.885	701.185
392.876	235.572	456.685
303.750	298.313	244.500
23.374	206.115	5.315
0	0	4.361
0	0	0
0	0	0

(4) Vorstand und Aufsichtsrat

Mitglieder des Vorstands

Mitglieder des Vorstands der Gesellschaft sind

- Dr. Wolfgang Söhngen, CEO, Vorsitzender (bestellt bis zum 22. November 2019)
- Abdelghani Omari, CFO (bestellt bis zum 31. August 2020)
- Dr. Jürgen Beck, CDO (seit 01. Januar 2018) (bestellt bis zum 31. Dezember 2019)

Die Gesamtvergütung der Vorstandsmitglieder belief sich im Geschäftsjahr 2018 auf insgesamt TEUR 1.290. Zum 31. Dezember 2018 waren insgesamt 820.550 Aktienoptionen (Zeitwert zum Zeitpunkt der Gewährung: EUR 1.124.034) an die zum 31. Dezember 2018 amtierenden Vorstände ausgegeben. Zu weitergehenden Informationen zur Vergütung des Vorstands verweisen wir auf die Ausführungen im Vergütungsbericht im Lagebericht.

Alle Vorstände sind zugleich Geschäftsführer der PAION Deutschland GmbH. Herr Abdelghani Omari und Herr Dr. Jürgen Beck sind gleichzeitig Geschäftsführer der PAION Holdings UK Ltd und ihrer Tochtergesellschaften. Alle Vorstände üben ihre Tätigkeit bei der Gesellschaft und den Tochtergesellschaften hauptberuflich aus.

Zum 31. Dezember 2018 hielt Herr Dr. Söhngen 1,08 % (690.063 Stimmrechte) der Aktien der PAION AG. Dieser Wert beinhaltet 0,01 % (6.425 Stimmrechte) der Aktien der PAION AG, die von der Dres. Söhngen Beteiligungs GmbH gehalten werden, an der Herr Dr. Söhngen mit 50 % beteiligt ist.

Zum 31. Dezember 2018 hielt Herr Dr. Beck 0,02 % (10.000 Stimmrechte) der Aktien der PAION AG.

Mitglieder des Aufsichtsrats:

Mitglieder des Aufsichtsrats der Gesellschaft sind:

- Dr. Jörg Spiekerkötter, Berlin, Vorsitzender; geschäftsführender Gesellschafter der JSP-Invest GmbH, Potsdam
- Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:
 - Dr. Loges + Co. GmbH, Winsen (Luhe), Vorsitzender des Beirats

- Dr. Karin Louise Dorrepaal, Amsterdam/Niederlande, stellvertretende Vorsitzende, Vorsitzende des HR- und Nominierungsausschusses; ehemaliges Mitglied des Vorstands der Schering AG

Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:

- Gerresheimer AG, Düsseldorf, Mitglied des Aufsichtsrats
- Almirall S.A., Barcelona/Spanien, Mitglied des Board of Directors
- Triton Beteiligungsberatung GmbH, Frankfurt, Mitglied des Triton Industry Board (Beirat)
- Kerry Group plc, Tralee/Irland, nicht geschäftsführendes Verwaltungsratsmitglied
- Humedics GmbH, Berlin, Vorsitzende des Beirats
- Julius Clinical Research BV, Bunnik/Niederlande, Mitglied des Aufsichtsrats

- John Dawson, Fetcham/England, Vorsitzender des Prüfungsausschusses; Vorstandsvorsitzender der Oxford BioMedica plc, Oxford/England

- Dr. Dr. Irina Antonijevic, Boston, MA/USA, Vorsitzende des Forschungs- und Entwicklungsausschusses; Vice President Translational Medicine and Development bei der Wave Life Sciences Ltd., Cambridge, MA/USA

Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:

- 4SC AG, Planegg-Martinsried (München), Mitglied des Aufsichtsrats
- Dr. Hans Christoph Tanner, Zürich/Schweiz, Mitglied des Aufsichtsrats, Head of Transactions der Cosmo Pharmaceuticals N.V., Amsterdam/Niederlande, Head of Finance & Investor Relations der Cassiopea SpA, Mailand/Italien
- Sonstige Aufsichtsratsmandate bzw. vergleichbare Mandate:
 - Cosmo Pharmaceuticals N.V., Amsterdam/Niederlande, Mitglied des Verwaltungsrats
 - DKSH Holding AG, Zürich/Schweiz, Mitglied des Verwaltungsrats und Vorsitzender des Prüfungsausschusses
 - CureVac AG, Tübingen, Mitglied des Aufsichtsrats und Vorsitzender des Prüfungsausschusses
 - Joimax GmbH, Karlsruhe, Mitglied des Beirats

- Qvanteq AG, Zürich/Schweiz, Mitglied des Verwaltungsrats
- Wyss Zurich (ETH Zürich), Zürich/Schweiz, Mitglied des Evaluation Boards

Die Vergütung des Aufsichtsrats für das Geschäftsjahr 2018 belief sich auf TEUR 162. Zu weitergehenden Informationen zur Vergütung des Aufsichtsrats verweisen wir auf unsere Ausführungen im Vergütungsbericht im Lagebericht.

Die Mitglieder des Aufsichtsrats hielten zum 31. Dezember 2018 keine Aktien der PAION AG.

(5) Anteilsbesitz

Die Gesellschaft hält mittelbar und unmittelbar folgende Anteile:

	Anteile in %	Währung	Eigenkapital zum 31.12.2018 *	Jahresergebnis 2018 *
PAION Deutschland GmbH, Aachen	100	EUR	1.569.779,89	231.704,19
PAION Holdings UK Ltd, Cambridge/UK	100	GBP	75.967.243,96	-53.884,96
PAION UK Ltd, Cambridge/UK	100	GBP	-17.700.862,97	-8.795.735,05
TheraSci Limited, Cambridge/UK	100	GBP	0,00	0,00
*) Rechnungslegung nach lokalen Rechnungslegungsstandards				

(6) Meldepflichtige Beteiligungen an der PAION AG gemäß § 33 WpHG

Die nachfolgenden über meldepflichtige Beteiligungen gemäß § 33 Abs. 1 und Abs. 2 WpHG erhaltenen und entsprechend den Vorgaben des § 40 Abs. 1 WpHG veröffentlichten Mitteilungen sind für die Beurteilung, welche Aktionäre zum 31. Dezember 2018 mehr als 3 % der Stimmrechte an der PAION AG hielten, relevant:

- Der College Retirement Equities Fund, New York, New York, USA hat uns gemäß § 21 Abs. 1 WpHG am 10.07.2014 mitgeteilt, dass ihr Stimmrechtsanteil an der PAION AG, Aachen, Deutschland am 23.06.2014 die Schwellen von 3% der Stimmrechte überschritten hat und an diesem Tag 3,001% (das entspricht 925.543 Stimmrechten) betragen hat.

Die TIAA-CREF Investment Management, LLC, New York, New York, USA hat uns gemäß § 21 Abs. 1 WpHG am 10.07.2014 mitgeteilt, dass ihr Stimmrechtsanteil an der PAION AG, Aachen, Deutschland am 23.06.2014 die Schwellen von 3% der Stimmrechte überschritten hat und an diesem Tag 3,001% (das entspricht 925.543 Stimmrechten) betragen hat. 3,001% der Stimmrechte (das entspricht 925.543 Stimmrechten) sind der TIAA-CREF Investment Management LLC, gemäß § 22 Abs. 1, Satz 1, Nr. 6 WpHG von dem College Retirement Equities Fund zuzurechnen.

• **1. Angaben zum Emittenten**

PAION AG
 Martinstr. 10-12
 52062 Aachen
 Deutschland

2. Grund der Mitteilung

X Erwerb/Veräußerung von Aktien mit Stimmrechten
 Erwerb/Veräußerung von Instrumenten
 Änderung der Gesamtzahl der Stimmrechte
 Sonstiger Grund:

3. Angaben zum Mitteilungspflichtigen

Name: Cosmo Pharmaceuticals N.V. Registrierter Sitz und Staat: Amsterdam, Niederlande

4. Namen der Aktionäre

mit 3% oder mehr Stimmrechten, wenn abweichend von 3.
 Granell Strategic Investment Fund Limited

5. Datum der Schwellenberührung

29.06.2016

6. Gesamtstimmrechtsanteile

	Anteil Stimmrechte (Summe 7.a.)	Anteil Instrumente (Summe 7.b.1.+ 7.b.2.)	Summe Anteile (Summe 7.a. + 7.b.)	Gesamtzahl Stimm- rechte des Emittenten
neu	9,09 %	0 %	9,09 %	55736594
letzte Mitteilung	n/a %	n/a %	n/a %	/

7. Einzelheiten zu den Stimmrechtsbeständen

a. Stimmrechte (§§ 21, 22 WpHG)

ISIN	absolut	in %		
	direkt (§ 21 WpHG)	zugerechnet (§ 22 WpHG)	direkt (§ 21 WpHG)	zugerechnet (§ 22 WpHG)
DE000A0B65S3		5064194	%	9,09 %
Summe	5064194		9,09 %	

b.1. Instrumente i.S.d. § 25 Abs. 1 Nr. 1 WpHG

Art des Instruments	Fälligkeit / Verfall	Ausübungszeitraum / Laufzeit	Stimmrechte absolut	Stimmrechte in %
				%
		Summe		%

b.2. Instrumente i.S.d. § 25 Abs. 1 Nr. 2 WpHG

Art des Instruments	Fälligkeit / Verfall	Ausübungszeitraum / Laufzeit	Barausgleich oder physische Abwicklung	Stimmrechte absolut	Stimmrechte in %
					%
			Summe		%

8. Informationen in Bezug auf den Mitteilungspflichtigen

Mitteilungspflichtiger (3.) wird weder beherrscht noch beherrscht Mitteilungspflichtiger andere Unternehmen mit melderelevanten Stimmrechten des Emittenten (1.).

X Vollständige Kette der Tochterunternehmen beginnend mit der obersten beherrschenden Person oder dem oberstem beherrschenden Unternehmen:

Unternehmen	Stimmrechte in %, wenn 3% oder höher	Instrumente in %, wenn 5% oder höher	Summe in %, wenn 5% oder höher
Cosmo Pharmaceuticals N.V.	%	%	%
Granell Strategic Investment Fund Limited	9,09 %	0 %	9,09 %

9. Bei Vollmacht gemäß § 22 Abs. 3 WpHG

(nur möglich bei einer Zurechnung nach § 22 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 WpHG)

Datum der Hauptversammlung:

Gesamtstimmrechtsanteil nach der Hauptversammlung: % (entspricht Stimmrechten)

Gemäß der vorliegenden Meldungen nach § 33 WpHG hielten zum 31. Dezember 2018 die folgenden Unternehmen bzw. Personen einen Stimmrechtsanteil von mehr als 3 % an der PAION AG:

- College Retirement Equities Fund (TIAA-CREF)
- Cosmo Pharmaceuticals N.V. (über Granell Strategic Investment Fund Limited)

(7) Abschlussprüfer

Die Honorare des Abschlussprüfers für das Geschäftsjahr 2018 sind im Konzernabschluss der PAION AG angegeben.

(8) Corporate Governance

Der Aufsichtsrat und der Vorstand der PAION AG bekennen sich zu einer verantwortungsbewussten, transparenten und auf langfristige Wertschöpfung ausgerichteten Führung und Kontrolle des Unternehmens.

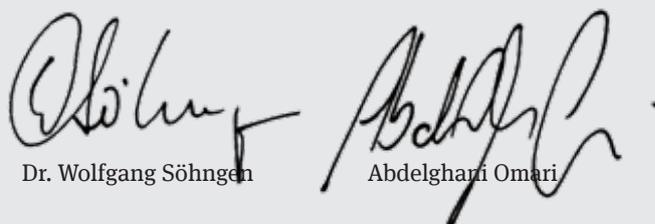
Den Empfehlungen des Deutschen Corporate Governance Kodex in der derzeit geltenden Fassung vom 7. Februar 2017 wird ohne Ausnahme gefolgt. Im Dezember 2018 haben der Aufsichtsrat und der Vorstand die Erklärung zum Corporate Governance Kodex gemäß § 161 AktG abgegeben. Diese Entsprechenserklärung ist auf der Internetseite der PAION AG (<http://www.paion.com/de/medien-und-investoren/corporate-governance/entsprechenserklaerung/>) veröffentlicht.

(9) Nachtragsbericht

Wesentliche Ereignisse haben sich im Zeitraum zwischen dem Abschlussstichtag, dem 31. Dezember 2018, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts nicht ergeben.

Aachen, 19. März 2019

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen Abdelghani Omari



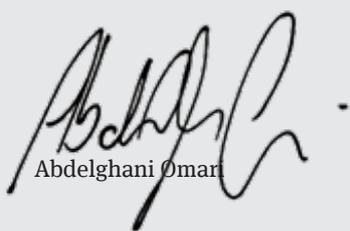
Dr. Jürgen Beck

Bilanzzeit gemäß § 114 Abs. 1 und 2
WpHG i.V.m. §§ 264 Abs. 2 Satz 3 und
289 Abs. 1 Satz 5 HGB

„Wir versichern nach bestem Wissen, dass gemäß den anzuwendenden Rechnungslegungsgrundsätzen der Jahresabschluss ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der PAION AG vermittelt und im Lagebericht der Geschäftsverlauf einschließlich des Geschäftsergebnisses und die Lage der PAION AG so dargestellt sind, dass ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild vermittelt wird, sowie die wesentlichen Chancen und Risiken der voraussichtlichen Entwicklung der PAION AG beschrieben sind.“

Aachen, 19. März 2019

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen

Abdelghani Omar



Dr. Jürgen Beck

Wiedergabe des Bestätigungsvermerks

Zu dem Jahresabschluss und dem Lagebericht haben wir folgenden Bestätigungsvermerk erteilt:

"Bestätigungsvermerk des unabhängigen Abschlussprüfers

An die PAION AG

Vermerk über die Prüfung des Jahresabschlusses und des Lageberichts

Prüfungsurteile

Wir haben den Jahresabschluss der PAION AG, Aachen – bestehend aus der Bilanz zum 31. Dezember 2018 und der Gewinn- und Verlustrechnung für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 sowie dem Anhang, einschließlich der Darstellung der Bilanzierungs- und Bewertungsmethoden – geprüft. Darüber hinaus haben wir den Lagebericht der PAION AG für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 geprüft.

Nach unserer Beurteilung aufgrund der bei der Prüfung gewonnenen Erkenntnisse

- entspricht der beigefügte Jahresabschluss in allen wesentlichen Belangen den deutschen, für Kapitalgesellschaften geltenden handelsrechtlichen Vorschriften und vermittelt unter Beachtung der deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Buchführung ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens- und Finanzlage der Gesellschaft zum 31. Dezember 2018 sowie ihrer Ertragslage für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 und
- vermittelt der beigefügte Lagebericht insgesamt ein zutreffendes Bild von der Lage der Gesellschaft. In allen wesentlichen Belangen steht dieser Lagebericht in Einklang mit dem Jahresabschluss, entspricht den deutschen gesetzlichen Vorschriften und stellt die Chancen und Risiken der zukünftigen Entwicklung zutreffend dar.

Gemäß § 322 Abs. 3 Satz 1 HGB erklären wir, dass unsere Prüfung zu keinen Einwendungen gegen die Ordnungsmäßigkeit des Jahresabschlusses und des Lageberichts geführt hat.

Grundlage für die Prüfungsurteile

Wir haben unsere Prüfung des Jahresabschlusses und des Lageberichts in Übereinstimmung mit § 317 HGB und der EU-Abschlussprüferverordnung (Nr. 537/2014; im Folgenden "EU-APrVO") unter Beachtung der vom Institut der Wirtschaftsprüfer (IDW) festgestellten deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Abschlussprüfung durchgeführt. Unsere Verantwortung nach diesen Vorschriften und Grundsätzen ist im Abschnitt „Verantwortung des Abschlussprüfers für die Prüfung des Jahresabschlusses und des Lageberichts“ unseres Bestätigungsvermerks weitergehend beschrieben. Wir sind von dem Unternehmen unabhängig in Übereinstimmung mit den europarechtlichen sowie den deutschen handelsrechtlichen und berufsrechtlichen Vorschriften und haben unsere sonstigen deutschen Berufspflichten in Übereinstimmung mit diesen Anforderungen erfüllt. Darüber hinaus erklären wir gemäß Artikel 10 Abs. 2 Buchst. f) EU-APrVO, dass wir keine verbotenen Nichtprüfungleistungen nach Artikel 5 Abs. 1 EU-APrVO erbracht haben. Wir sind der Auffassung, dass die von uns erlangten Prüfungsnachweise ausreichend und geeignet sind, um als Grundlage für unsere Prüfungsurteile zum Jahresabschluss und zum Lagebericht zu dienen.

Besonders wichtige Prüfungssachverhalte in der Prüfung des Jahresabschlusses

Besonders wichtige Prüfungssachverhalte sind solche Sachverhalte, die nach unserem pflichtgemäßen Ermessen am bedeutsamsten in unserer Prüfung des Jahresabschlusses für das Geschäftsjahr vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 waren. Diese Sachverhalte wurden im Zusammenhang mit unserer Prüfung des Jahresabschlusses als Ganzem und bei der Bildung unseres Prüfungsurteils hierzu berücksichtigt; wir geben kein gesondertes Prüfungsurteil zu diesen Sachverhalten ab.

Nachfolgend beschreiben wir den aus unserer Sicht besonders wichtigen Prüfungssachverhalt:

1. Beteiligungsbewertung und Bewertung der Ausleihungen an verbundene Unternehmen

1.1 Gründe für die Bestimmung als besonders wichtiger Prüfungssachverhalt

Aufgrund des noch nicht zugelassenen Hauptwirkstoffes Remimazolam weist die Tochtergesellschaft der PAION UK Holdings Ltd., die PAION UK Ltd., einen Jahresfehlbetrag aus. Die Finanzierung der PAION UK Ltd. erfolgt über Darlehen indirekt durch die PAION AG. Es besteht aufgrund der Erwartung negativer zukünftiger Ergebnisse das Risiko, dass die Ausleihungen an die PAION UK Ltd. sowie der Beteiligungsbuchwert an dieser Gesellschaft wertgemindert sein könnten bzw. einer dauerhaften Wertminderung unterliegen.

Der Vorstand nimmt jährlich eine Überprüfung der Werthaltigkeit der Ausleihungen an verbundene Unternehmen und der Beteiligungsbuchwerte basierend auf einem jährlich aktualisierten Entwicklungs- und Vermarktungsplan für Remimazolam vor. Weiterhin überprüft der Vorstand auch bei gegebenem Anlass außerplanmäßig die Werthaltigkeit der Beteiligungen und der Ausleihungen an verbundene Unternehmen.

Die inhärenten Unsicherheiten in Bezug auf die Schätzung und Diskontierung zukünftiger Zahlungsströme aus für Remimazolam erwarteten Lizenzzahlungen stellen ein wesentliches Risiko in Bezug auf eine den tatsächlichen Verhältnissen entsprechenden Darstellung der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der Gesellschaft dar. Vor diesem Hintergrund und den hiermit verbundenen Ermessensspielräumen stellt die Bewertung der Beteiligungen sowie der Ausleihungen an verbundene Unternehmen einen der bedeutsamsten Sachverhalte in unserer Prüfung dar.

1.2 Prüferisches Vorgehen des Abschlussprüfers:

Wir haben den Prozess der Gesellschaft zur Ableitung des Entwicklungs- und Vermarktungsplans für Remimazolam sowie die Grundsätze und Vollständigkeit des von der Gesellschaft angewandten Discounted Cashflow-Modells im Hinblick auf dessen Eignung zur Bewertung der zukünftigen Zahlungsströme der PAION UK Ltd. an die PAION AG beurteilt. In diesem Rahmen haben wir mit dem Vorstand die wesentlichen

Planungsannahmen erörtert. Der Fokus wurde dabei auf die Beurteilung der erwarteten zukünftigen Zahlungsströme in der Mittelfristplanung sowie auf die verwendeten Diskontierungszinssätze und Wachstumsraten gesetzt. Hierfür haben wir die dem Werthaltigkeitstest zugrunde liegenden Prämissen daraufhin analysiert, ob sie den branchenspezifischen Markterwartungen entsprechen.

Zur Beurteilung der Zahlungsströme haben wir zum einen die Planungstreue in der Vergangenheit beurteilt. Hierzu haben wir die in der Vergangenheit getroffenen Annahmen für zukünftige Zahlungsströme mit den tatsächlich eingetretenen Werten verglichen. Ferner haben wir die Planzahlen für zukünftige Zahlungsströme unter Einbezug von Informationen über den pharmazeutischen Markt für Wirkstoffe zur Kurzzeitedierung sowie öffentlich zugänglicher Informationen über die künftige Branchenentwicklung dahingehend untersucht, ob sie den Markterwartungen und unserer Erwartungshaltung entsprechen.

In Bezug auf den Diskontierungszinssatz haben wir die von der Gesellschaft getroffenen Annahmen mit Daten aus externen Quellen (wie z. B. Anleiherenditen und Preissteigerungsraten) abgeglichen. Als weitere Prüfungshandlung zur Überprüfung und Hinterfragung der Höhe der erzielbaren Beträge für Remimazolam haben wir eine Sensitivitätsanalyse für die wesentlichen Annahmen durchgeführt, um ein mögliches Wertminderungsrisiko bei einer Änderung der Bewertungsannahmen einschätzen zu können. Zudem haben wir den diskontierten Barwert der zukünftigen Zahlungsströme mit der Marktkapitalisierung des Konzerns abgeglichen.

Aus unseren Prüfungshandlungen haben sich keine Einwendungen gegen die Bewertung der Beteiligungen und Ausleihungen an verbundene Unternehmen ergeben.

1.3 Verweis auf zugehörige Angaben

Zu den bezüglich der Beteiligungsbewertung und der Bewertung der Ausleihungen an verbundenen Unternehmen angewandten Bilanzierungsgrundlagen verweisen auf den Absatz (2) Tz. 2

sowie auf den Abschnitt (3) Erläuterungen zu den Bilanz- und GuV-Posten 1. Finanzanlagen im Anhang der Gesellschaft.

Sonstige Informationen

Die gesetzlichen Vertreter sind für die sonstigen Informationen verantwortlich. Die sonstigen Informationen umfassen den Verweis im Lagebericht auf die Erklärung zur Unternehmensführung gemäß § 289f HGB, von denen wir eine zur Veröffentlichung vorgesehene Fassung bis zur Erteilung des Bestätigungsvermerks erhalten haben.

Unsere Prüfungsurteile zum Jahresabschluss und Lagebericht erstrecken sich nicht auf die sonstigen Informationen, und dementsprechend geben wir weder ein Prüfungsurteil noch irgendeine andere Form von Prüfungsschlussfolgerung hierzu ab.

Im Zusammenhang mit unserer Prüfung haben wir die Verantwortung, die sonstigen Informationen zu lesen und dabei zu würdigen, ob die sonstigen Informationen

- wesentliche Unstimmigkeiten zum Jahresabschluss, Lagebericht oder unseren bei der Prüfung erlangten Kenntnissen aufweisen oder
- anderweitig wesentlich falsch dargestellt erscheinen.

Verantwortung der gesetzlichen Vertreter und des Aufsichtsrats für den Jahresabschluss und den Lagebericht

Die gesetzlichen Vertreter sind verantwortlich für die Aufstellung des Jahresabschlusses, der den deutschen, für Kapitalgesellschaften geltenden handelsrechtlichen Vorschriften in allen wesentlichen Belangen entspricht, und dafür, dass der Jahresabschluss unter Beachtung der deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Buchführung ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der Gesellschaft vermittelt. Ferner sind die gesetzlichen Vertreter verantwortlich für die internen Kontrollen, die sie in Übereinstimmung mit den deutschen Grundsätzen ordnungsmäßiger Buchführung als notwendig bestimmt haben, um die Aufstellung eines Jahresabschlusses zu ermöglichen, der frei von wesentlichen – beabsichtigten oder unbeabsichtigten – falschen Darstellungen ist.

Bei der Aufstellung des Jahresabschlusses sind die gesetzlichen Vertreter dafür verantwortlich, die Fähigkeit der Gesellschaft zur Fortführung der Unternehmenstätigkeit zu beurteilen. Des Weiteren haben sie die Verantwortung, Sachverhalte in Zusammenhang mit der Fortführung der Unternehmenstätigkeit, sofern einschlägig, anzugeben. Darüber hinaus sind sie dafür verantwortlich, auf der Grundlage des Rechnungslegungsgrundsatzes der Fortführung der Unternehmenstätigkeit zu bilanzieren, sofern dem nicht tatsächliche oder rechtliche Gegebenheiten entgegenstehen.

Außerdem sind die gesetzlichen Vertreter verantwortlich für die Aufstellung des Lageberichts, der insgesamt ein zutreffendes Bild von der Lage der Gesellschaft vermittelt sowie in allen wesentlichen Belangen mit dem Jahresabschluss in Einklang steht, den deutschen gesetzlichen Vorschriften entspricht und die Chancen und Risiken der zukünftigen Entwicklung zutreffend darstellt. Ferner sind die gesetzlichen Vertreter verantwortlich für die Vorkehrungen und Maßnahmen (Systeme), die sie als notwendig erachtet haben, um die Aufstellung eines Lageberichts in Übereinstimmung mit den anzuwendenden deutschen gesetzlichen Vorschriften zu ermöglichen und um ausreichende geeignete Nachweise für die Aussagen im Lagebericht erbringen zu können.

Der Aufsichtsrat ist verantwortlich für die Überwachung des Rechnungslegungsprozesses der Gesellschaft zur Aufstellung des Jahresabschlusses und des Lageberichts.

Verantwortung des Abschlussprüfers für die Prüfung des Jahresabschlusses und des Lageberichts

Unsere Zielsetzung ist, hinreichende Sicherheit darüber zu erlangen, ob der Jahresabschluss als Ganzes frei von wesentlichen – beabsichtigten oder unbeabsichtigten – falschen Darstellungen ist, und ob der Lagebericht insgesamt ein zutreffendes Bild von der Lage der Gesellschaft vermittelt sowie in allen wesentlichen Belangen mit dem Jahresabschluss sowie mit den bei der Prüfung gewonnenen Erkenntnissen in Einklang steht, den deutschen gesetzlichen Vorschriften entspricht und die Chancen und Risiken der zukünftigen Entwicklung zutreffend darstellt, sowie einen Bestätigungsvermerk zu erteilen, der

unsere Prüfungsurteile zum Jahresabschluss und zum Lagebericht beinhaltet.

Hinreichende Sicherheit ist ein hohes Maß an Sicherheit, aber keine Garantie dafür, dass eine in Übereinstimmung mit § 317 HGB und der EU-APrVO unter Beachtung der vom Institut der Wirtschaftsprüfer (IDW) festgestellten deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Abschlussprüfung durchgeführte Prüfung eine wesentliche falsche Darstellung stets aufdeckt. Falsche Darstellungen können aus Verstößen oder Unrichtigkeiten resultieren und werden als wesentlich angesehen, wenn vernünftigerweise erwartet werden könnte, dass sie einzeln oder insgesamt die auf der Grundlage dieses Jahresabschlusses und Lageberichts getroffenen wirtschaftlichen Entscheidungen von Adressaten beeinflussen.

Während der Prüfung üben wir pflichtgemäßes Ermessen aus und bewahren eine kritische Grundhaltung.

Darüber hinaus

- identifizieren und beurteilen wir die Risiken wesentlicher – beabsichtigter oder unbeabsichtigter – falscher Darstellungen im Jahresabschluss und im Lagebericht, planen und führen Prüfungshandlungen als Reaktion auf diese Risiken durch sowie erlangen Prüfungsnachweise, die ausreichend und geeignet sind, um als Grundlage für unsere Prüfungsurteile zu dienen. Das Risiko, dass wesentliche falsche Darstellungen nicht aufgedeckt werden, ist bei Verstößen höher als bei Unrichtigkeiten, da Verstöße betrügerisches Zusammenwirken, Fälschungen, beabsichtigte Unvollständigkeiten, irreführende Darstellungen bzw. das Außerkraftsetzen interner Kontrollen beinhalten können;
- gewinnen wir ein Verständnis von dem für die Prüfung des Jahresabschlusses relevanten internen Kontrollsystem und den für die Prüfung des Lageberichts relevanten Vorkehrungen und Maßnahmen, um Prüfungshandlungen zu planen, die unter den gegebenen Umständen angemessen sind, jedoch nicht mit dem Ziel, ein Prüfungsurteil zur Wirksamkeit dieser Systeme der Gesellschaft abzugeben;
- beurteilen wir die Angemessenheit der von den gesetzlichen Vertretern angewandten Rechnungslegungsmethoden sowie die Vertretbarkeit der von den gesetzlichen Vertretern

dargestellten geschätzten Werte und damit zusammenhängenden Angaben;

- ziehen wir Schlussfolgerungen über die Angemessenheit des von den gesetzlichen Vertretern angewandten Rechnungslegungsgrundsatzes der Fortführung der Unternehmenstätigkeit sowie, auf der Grundlage der erlangten Prüfungsnachweise, ob eine wesentliche Unsicherheit im Zusammenhang mit Ereignissen oder Gegebenheiten besteht, die bedeutsame Zweifel an der Fähigkeit der Gesellschaft zur Fortführung der Unternehmenstätigkeit aufwerfen können. Falls wir zu dem Schluss kommen, dass eine wesentliche Unsicherheit besteht, sind wir verpflichtet, im Bestätigungsvermerk auf die dazugehörigen Angaben im Jahresabschluss und im Lagebericht aufmerksam zu machen oder, falls diese Angaben unangemessen sind, unser jeweiliges Prüfungsurteil zu modifizieren. Wir ziehen unsere Schlussfolgerungen auf der Grundlage der bis zum Datum unseres Bestätigungsvermerks erlangten Prüfungsnachweise. Zukünftige Ereignisse oder Gegebenheiten können jedoch dazu führen, dass die Gesellschaft ihre Unternehmenstätigkeit nicht mehr fortführen kann;
- beurteilen wir die Gesamtdarstellung, den Aufbau und den Inhalt des Jahresabschlusses einschließlich der Angaben sowie ob der Jahresabschluss die zugrunde liegenden Geschäftsvorfälle und Ereignisse so darstellt, dass der Jahresabschluss unter Beachtung der deutschen Grundsätze ordnungsmäßiger Buchführung ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage der Gesellschaft vermittelt;
- beurteilen wir den Einklang des Lageberichts mit dem Jahresabschluss, seine Gesetzesentsprechung und das von ihm vermittelte Bild von der Lage der Gesellschaft;
- führen wir Prüfungshandlungen zu den von den gesetzlichen Vertretern dargestellten zukunftsorientierten Angaben im Lagebericht durch. Auf Basis ausreichender geeigneter Prüfungsnachweise vollziehen wir dabei insbesondere die den zukunftsorientierten Angaben von den gesetzlichen Vertretern zugrunde gelegten bedeutsamen Annahmen nach und beurteilen die sachgerechte Ableitung der zukunftsorientierten Angaben aus diesen Annahmen. Ein eigenständiges

Prüfungsurteil zu den zukunftsorientierten Angaben sowie zu den zugrunde liegenden Annahmen geben wir nicht ab. Es besteht ein erhebliches unvermeidbares Risiko, dass künftige Ereignisse wesentlich von den zukunftsorientierten Angaben abweichen.

Wir erörtern mit den für die Überwachung Verantwortlichen unter anderem den geplanten Umfang und die Zeitplanung der Prüfung sowie bedeutsame Prüfungsfeststellungen, einschließlich etwaiger Mängel im internen Kontrollsystem, die wir während unserer Prüfung feststellen.

Wir geben gegenüber den für die Überwachung Verantwortlichen eine Erklärung ab, dass wir die relevanten Unabhängigkeitsanforderungen eingehalten haben, und erörtern mit ihnen alle Beziehungen und sonstigen Sachverhalte, von denen vernünftigerweise angenommen werden kann, dass sie sich auf unsere Unabhängigkeit auswirken, und die hierzu getroffenen Schutzmaßnahmen.

Wir bestimmen von den Sachverhalten, die wir mit den für die Überwachung Verantwortlichen erörtert haben, diejenigen Sachverhalte, die in der Prüfung des Jahresabschlusses für den aktuellen Berichtszeitraum am bedeutsamsten waren und daher die besonders wichtigen Prüfungssachverhalte sind. Wir beschreiben diese Sachverhalte im Bestätigungsvermerk, es sei denn, Gesetze oder andere Rechtsvorschriften schließen die öffentliche Angabe des Sachverhalts aus.

Sonstige gesetzliche und andere rechtliche Anforderungen

Übrige Angaben gemäß Artikel 10 EU-APrVO

Wir wurden von der Hauptversammlung am 23. Mai 2018 als Abschlussprüfer gewählt. Wir wurden am 23. Mai 2018 vom Aufsichtsrat beauftragt. Wir sind ununterbrochen seit dem Geschäftsjahr 2004 als Abschlussprüfer der PAION AG tätig.

Wir erklären, dass die in diesem Bestätigungsvermerk enthaltenen Prüfungsurteile mit dem zusätzlichen Bericht an den Prüfungsausschuss nach Artikel 11 EU-APrVO (Prüfungsbericht) in Einklang stehen.

Verantwortlicher Wirtschaftsprüfer

Der für die Prüfung verantwortliche Wirtschaftsprüfer ist Titus Zwirner.“

Köln, 19. März 2019

Ernst & Young GmbH
Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Zwirner
Wirtschaftsprüfer

Conrad
Wirtschaftsprüfer

PAION AG

Martinstraße 10-12

52062 Aachen Deutschland

Telefon +49 241 4453-0

Fax +49 241 4453-100

info@paion.com www.paion.com