

PAION HI#2019

Konzernfinanzbericht über das erste Halbjahr 2019

Inhalt

Konzernzwischenlagebericht für das erste Halbjahr 2019	3
Die Berichtsperiode im Überblick	3
Kapitalmarktumfeld und Entwicklung der PAION-Aktie	6
Überblick über die Forschungs- und Entwicklungstätigkeit	7
Vermögens-, Finanz- und Ertragslage	20
Vermögenslage	21
Personalentwicklung	22
Veränderungen im Aufsichtsrat	22
Risiko- und Chancenbericht	22
Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag	23
Prognosebericht	23
Verkürzter Konzernzwischenabschluss	26
Konzernbilanz	26
Konzerngesamtergebnisrechnung	28
Konzernkapitalflussrechnung	29
Konzerneigenkapitalspiegel	30
Ausgewählte Anhangsangaben zum Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2019	31
Bescheinigung nach prüferischer Durchsicht	35
Angaben zur PAION-Aktie	36
Finanzkalender	36

01.01.
30.06.
2019

PAION AG

Über die PAION AG

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. PAIONs Leitsubstanz ist Remimazolam, ein intravenös verabreichtes, ultrakurz wirkendes und gut steuerbares Benzodiazepin-Sedativum und -Anästhetikum, für das PAION die klinische Entwicklung für Kurzsedierungen in den USA abgeschlossen und der dortige Lizenznehmer Cosmo Pharmaceuticals den Marktzulassungsantrag im April 2019 eingereicht hat. In Japan hat der Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie im Dezember 2018 eingereicht. In China hat der Lizenznehmer Yichang Humanwell den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung im November 2018 eingereicht.

In Europa strebt PAION die Zulassung für Remimazolam in den Indikationen Allgemeinanästhesie und Kurzsedierung an. Für die Entwicklung von Remimazolam in der Allgemeinanästhesie führt PAION aktuell eine Phase-III-Studie in Europa durch. Die Beantragung einer EU-Marktzulassung in der Kurzsedierung plant PAION auf Basis des US-Entwicklungsprogramms.

Die Entwicklung für die Sedierung auf der Intensivstation ist Teil des längerfristigen Entwicklungsplans für Remimazolam.

PAIONs Vision ist es, ein anerkannter „PAIONeer“ in der Sedierung und Anästhesie zu werden. PAION hat seinen Hauptsitz in Aachen und einen weiteren Standort in Cambridge (Vereinigtes Königreich).

Wichtige Kennzahlen

(Angaben in TEUR wenn nicht anders angegeben)	Q2 2019	Q2 2018	H1 2019	H1 2018
Umsatzerlöse	7.500	260	7.500	517
Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen	-3.110	-3.184	-6.173	-6.544
Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen	-1.336	-966	-2.321	-1.761
Periodenergebnis	3.827	-3.118	586	-6.243
Periodenergebnis je Aktie (in EUR), nicht verwässert	0,06	-0,05	0,01	-0,10
Periodenergebnis je Aktie (in EUR), verwässert	0,06	-0,05	0,01	-0,10

	H1 2019	H1 2018
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	1.990	-6.626
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-4	-12
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	-25	5.067
Veränderung des Finanzmittelbestands	1.965	-1.572
Durchschnittliche Anzahl an Mitarbeitern im Konzern	44	38

	30.06.2019	31.12.2018
Immaterielle Vermögenswerte	2.119	2.212
Finanzmittelbestand	19.192	17.227
Eigenkapital	21.384	20.822
Kurzfristiges Fremdkapital	4.258	3.501
Bilanzsumme	25.672	24.323

Konzernzwischenlagebericht für das erste Halbjahr 2019

Die Berichtsperiode im Überblick

April

PAION gibt Einreichung des Remimazolam-Marktzulassungsantrags in den USA durch Lizenznehmer Cosmo Pharmaceuticals (Cosmo) bekannt

Juni

Food & Drug Administration (FDA; US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde) nimmt Remimazolam-Marktzulassungsantrag in den USA zur Prüfung an

PAION und die Europäische Investitionsbank (EIB) unterzeichnen Finanzierungsvereinbarung über EUR 20 Mio.

Entwicklungsaktivitäten und Ausblick

USA

Gemeinsam mit dem Lizenznehmer Cosmo wurde der Marktzulassungsantrag für die Kurzsedierung vorbereitet und von Cosmo bei der FDA Anfang April 2019 eingereicht. Die FDA teilte Cosmo am 10. Juni 2019 mit, dass der Antrag zur Prüfung angenommen wurde. Als PDUFA-Datum (Prescription Drug User Fee Act) wurde der 05. April 2020 festgelegt. Das PDUFA-Datum ist ein Zieldatum, bis zu dem die Überprüfung durch die FDA abgeschlossen sein soll. Die FDA ist jedoch nicht verpflichtet, die Überprüfung bis zu diesem Datum tatsächlich abzuschließen.

Bei regulärem Verlauf des Zulassungsverfahrens kann 2020 mit einer Zulassung und darauffolgendem Vermarktungsstart von Remimazolam in den USA gerechnet werden.

EU

In Europa strebt PAION die Zulassung für Remimazolam in den Indikationen Allgemeinanästhesie und nunmehr auch Kurzsedierung an. Die Beantragung einer europäischen Marktzulassung in der Kurzsedierung plant PAION noch in diesem Jahr, nachdem im Rahmen eines sog. Pre-Submission-Meetings mit der European Medicines Agency (EMA; europäische Arzneimittelagentur) im Februar 2019 erörtert wurde, dass das vorhandene Datenpaket aus dem klinischen US-Phase-III-Entwicklungsprogramm ausreichend für die Einreichung eines EU-Zulassungsantrags in der Kurzsedierung sei. Voraussetzung für die Einreichung ist die Zustimmung der EMA zum vorgelegten pädiatrischen Entwicklungsplan. Als Konsequenz erwartet PAION insgesamt einen früheren Markteintritt in Europa. Nach der Marktzulassung in der Kurzsedierung würde eine Erweiterung des Zulassungsantrags, eine sogenannte Typ-II-Änderung, es PAION ermöglichen, den zeitlichen und inhaltlichen Umfang des regulatorischen Prozesses in der Allgemeinanästhesie deutlich zu reduzieren. Die Indikationserweiterung kann erfolgen, sobald die Marktzulassung für die Kurzsedierung erteilt wurde und die Daten aus der derzeit

laufenden klinischen EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie vorliegen. Die randomisierte, einfach-blinde, Propofol-kontrollierte, konfirmatorische Phase-III-Studie mit Remimazolam für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie wird ungefähr 500 ASA-III/IV-Patienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV) in Europa einschließen, die sich einem geplanten chirurgischen Eingriff unterziehen.

Aktuell sind mehr als 200 Patienten behandelt worden. Die Eröffnung zusätzlicher Studienzentren ist in die Wege geleitet worden, um den Rekrutierungsprozess zu beschleunigen. Der Abschluss der Patientenrekrutierung wird im ersten Quartal 2020 erwartet. Durch die neue Zulassungsstrategie für Europa wird diese Anpassung wahrscheinlich keine zeitliche Auswirkung auf den geplanten Vermarktungsstart in der Allgemeinanästhesie haben. Die vollständigen Daten aus der EU-Phase-III-Studie, die für den regulatorischen Prozess einer Indikationserweiterung um die Allgemeinanästhesie notwendig sind, sollen zum Zeitpunkt der Genehmigung des Zulassungsantrags in der Kurzsedierung vorliegen, sodass dann zeitnah ein Antrag auf Ergänzung des Remimazolam-Zulassungsantrags für die Indikation Allgemeinanästhesie gestellt werden kann.

Aktivitäten von Lizenznehmern in anderen Märkten

PAIONs Lizenznehmer bereiten durch regulatorische Interaktionen die zukünftigen Einreichungen von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam in den jeweils von ihnen lizenzierten Territorien vor.

Der japanische 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. Eine Marktzulassung könnte frühestens Ende 2019 erfolgen.

Der chinesische Lizenznehmer Yichang Humanwell hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der chinesischen Arzneimittelzulassungsbehörde (National Medical Products Administration; NMPA) im November 2018 eingereicht. Eine Marktzulassung könnte frühestens Ende 2019 erfolgen.

PAIONs russischer Lizenznehmer R-Pharm hat im November 2018 den erfolgreichen Abschluss einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben. R-Pharm plant aktuell die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019. Für das Lizenzgebiet Türkei, Naher Osten und Nordafrika ist die Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Türkei basierend auf dem Dossier für Japan oder die USA geplant.

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

PAIONs Lizenznehmer Hana Pharm hat im Oktober 2018 die Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie erfolgreich abgeschlossen. Hana Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags bis Ende 2019.

Finanzierungsaktivitäten

Im Juni 2019 haben PAION und die EIB eine Finanzierungsvereinbarung über ein Darlehen mit einem Gesamtvolumen von bis zu EUR 20 Mio. unterzeichnet. Es steht bis Juni 2021 zur Verfügung und kann in insgesamt drei Tranchen abgerufen werden, wobei eine Auszahlung jeweils an bestimmte Bedingungen wie z. B. die Erreichung operativer Meilensteine gebunden

ist. PAION plant, die erste Tranche in Höhe von EUR 5 Mio. innerhalb von sechs Monaten nach Unterzeichnung in Anspruch zu nehmen. Jede Tranche hat eine Laufzeit von fünf Jahren und wird ab dem vierten Jahr getilgt.

Finanzüberblick

Im ersten Halbjahr 2019 wurden Umsatzerlöse in Höhe von EUR 7,5 Mio. (Vorjahresperiode: EUR 0,5 Mio.) realisiert, die aus der Meilensteinzahlung im Zusammenhang mit der Einreichung des Zulassungsantrags für die Indikation Kurzsedierung in den USA durch Lizenznehmer Cosmo resultieren. Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen beliefen sich auf EUR 6,2 Mio. gegenüber EUR 6,5 Mio. in der Vorjahresperiode und stehen vornehmlich im Zusammenhang mit der laufenden EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen erhöhten sich insbesondere durch Aktivitäten zum Aufbau der Supply Chain für Remimazolam im Vergleich zum ersten Halbjahr 2018 um EUR 0,6 Mio. Insgesamt ist im ersten Halbjahr 2019 ein Periodenüberschuss in Höhe von EUR 0,6 Mio. angefallen, im Vergleich zu einem Periodenfehlbetrag in Höhe von EUR 6,2 Mio. im Vorjahreszeitraum.

Der Finanzmittelbestand hat sich im ersten Halbjahr 2019 um insgesamt EUR 2,0 Mio. im Vergleich zum 31. Dezember 2018 erhöht und betrug zum 30. Juni 2019 EUR 19,2 Mio. Der Kassenbestand einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen sichert unter Berücksichtigung der aktuellen Planung eine Liquiditätsreichweite bis ins zweite Halbjahr 2020. PAION erwartet zusätzlichen Finanzierungsbedarf in Höhe von ca. EUR 10 Mio. bis zur Einreichung des Marktzulassungsdossiers in der Allgemeinanästhesie in der EU, der teilweise oder vollständig aus der Finanzierungsvereinbarung mit der EIB gedeckt werden könnte. Darüber hinaus evaluiert PAION ergänzende Finanzierungsmaßnahmen, da in den kommenden Jahren weiterer Finanzmittelbedarf für die geplante eigene Vermarktung in ausgewählten europäischen Märkten sowie für die beabsichtigte Entwicklung der Indikation Sedierung auf der Intensivstation und den mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplan besteht. Die Höhe dieses Finanzmittelbedarfs wird sowohl davon abhängen, wie PAION den Vertrieb letztlich gestalten und auf welche europäischen Länder sich PAION zunächst fokussieren wird, als auch davon, wann und in welcher Höhe Meilensteinzahlungen und Lizenzgebühren von Lizenznehmern eingehen.

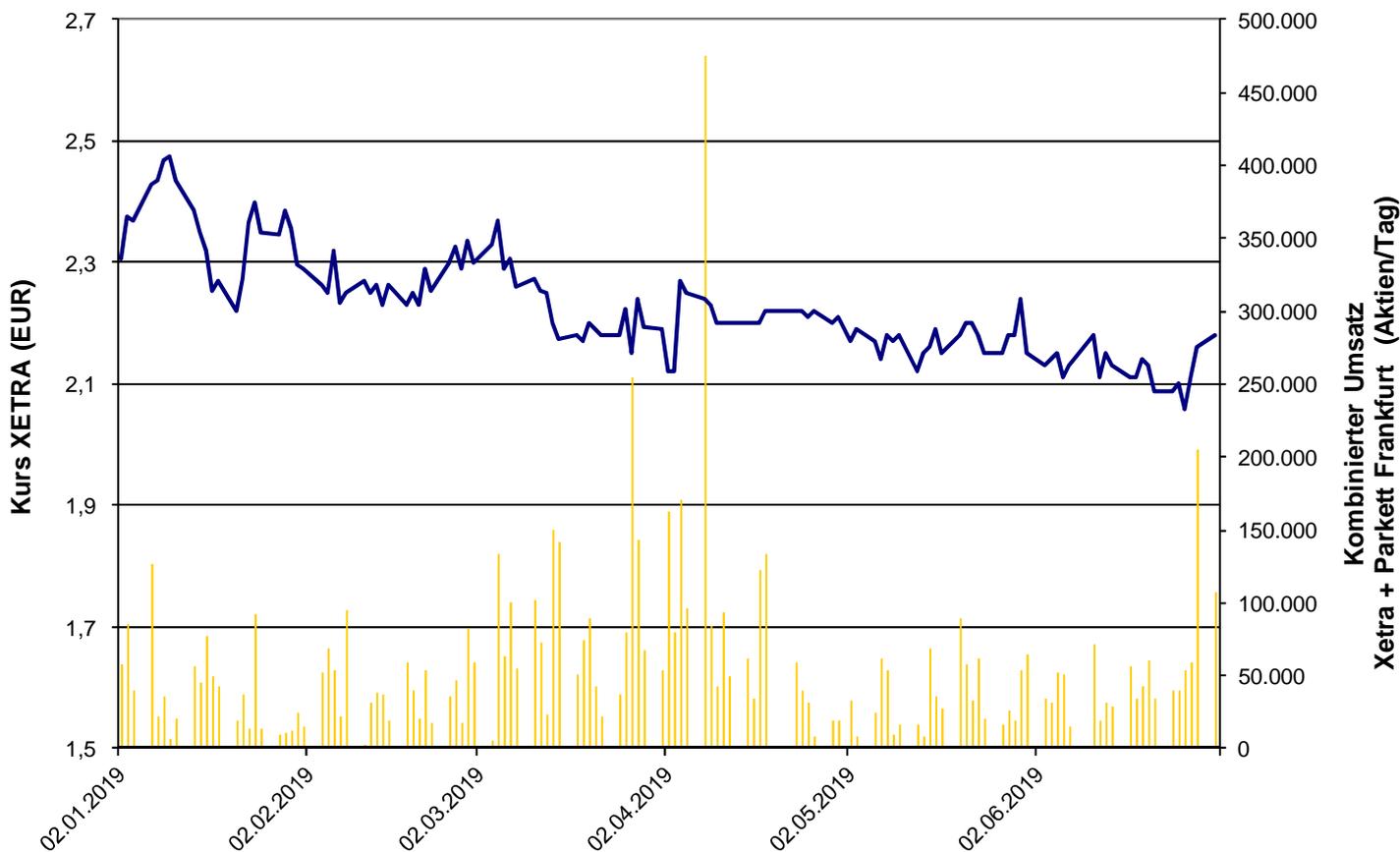
Kapitalmarktumfeld und Entwicklung der PAION-Aktie

Die Entwicklung am deutschen Kapitalmarkt wurde in den ersten sechs Monaten 2019 weiterhin durch die anhaltend niedrigen Zinsen, die Anleihenkäufe der Europäischen Zentralbank, die US-Geldpolitik sowie durch globale Handelskriege beeinflusst. Der DAXsubsector Biotechnology Index und der NASDAQ Biotechnology Index schlossen das erste Halbjahr 2019 mit 26,6 % bzw. 12,6 % im Plus.

Die PAION-Aktie eröffnete das Jahr 2019 mit einem Kurs von EUR 2,31 (Schlusskurs Xetra). Am 10. Januar 2019 wurde mit EUR 2,48 das bisherige Jahreshoch auf Schlusskursbasis Xetra markiert. Der Tiefstkurs im ersten Halbjahr 2019 wurde am 25. Juni 2019 mit EUR 2,06 (Xetra) erreicht. Der Schlusskurs am 28. Juni 2019 lag bei EUR 2,16 (Xetra). Dies entspricht einem Abschlag von knapp 1,4 % gegenüber dem Schlusskurs vom 28. Dezember 2018 (EUR 2,19; Xetra).

Das durchschnittliche tägliche Handelsvolumen (Xetra und Parkett Frankfurt) belief sich im ersten Halbjahr 2019 auf 57.615 Aktien (im Gesamtjahr 2018: 60.451 Aktien). Damit wurden 7,2 Mio. Aktien im ersten Halbjahr 2019 gehandelt (im Gesamtjahr 2018: 15 Mio. Aktien).

Entwicklung des PAION-Aktienkurses und des Volumens (Xetra) im ersten Halbjahr 2019



Überblick über die Forschungs- und 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 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 oder 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 hat den Zulassungsantrag in der Kurzsedierung in den USA im April 2019 eingereicht und ist verantwortlich für alle weiteren Entwicklungsaktivitäten in den USA. In Japan hat der Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag in der Allgemeinanästhesie im Dezember 2018 eingereicht. In China hat der Lizenznehmer Yichang Humanwell im November 2018 die Marktzulassung in der Kurzsedierung beantragt. In Europa hat PAION eine Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie im Juli 2018 gestartet.

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, der Türkei und der MENA-Region (R-Pharm) sowie 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 Krebsstod 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.¹ 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

¹ 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.

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 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.

Die Beantragung einer europäischen Marktzulassung in der Kurzsedierung plant PAION noch in diesem Jahr, nachdem im Rahmen eines sog. Pre-Submission-Meetings mit der EMA im Februar 2019 erörtert wurde, dass das vorhandene Datenpaket aus dem klinischen US-Phase-III-Entwicklungsprogramm ausreichend für die Einreichung eines EU-Zulassungsantrags in der Kurzsedierung sei. Voraussetzung für die Einreichung ist die Zustimmung der EMA zum vorgelegten pädiatrischen Entwicklungsplan.

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 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 erfolgversprechende 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 nichtchirurgischen 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 nichtchirurgischer 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.² 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, 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.

² 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.

Klinische Entwicklung

Phase-II- und -III-Studien	Phase-I-Studien
Kurzsedierung (USA) - abgeschlossen	
Phase IIa Einfachgabe (Magenspiegelung) (100) Phase IIb Mehrfachgabe (Darmspiegelung) (161) Phase III (Darmspiegelung) (461) Phase III ASA III/IV (Darmspiegelung) (79) Phase III (Bronchoskopie) (446)	Phase I Einfachgabe in gesunden Probanden (81) Phase Ib Mehrfachgabe (Darmspiegelung) bei gesunden Probanden (51) Phase I Pharmakokinetik (Nierenfunktionsstörung) (22) Phase I Thorough QT-Studie (54) Phase I Untersuchung auf Missbrauchspotential <ul style="list-style-type: none"> • 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 II/III Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen bei Operationen (375) Phase III in ASA III oder höher bei Operationen (62)	Phase I Bolus bei gesunden Probanden (42) Phase Ib Infusion bei gesunden Probanden (10) Phase I Leberinsuffizienz (USA) (20)
Allgemeinanästhesie (EU)	
Phase II in der Herzchirurgie (90) Phase III in der Herzchirurgie (23)* Phase III in der Allgemeinen Chirurgie (ca. 500)**	Phase I PK-/PD-Modellierungsstudie (EEG) bei gesunden Probanden (20)
Sedierung auf der Intensivstation (Japan)	
Phase II bei Patienten auf der Intensivstation (49)*	
Studien in anderen Territorien	
Phase III – Allgemeinanästhesie – Russland (150) Phase III – Allgemeinanästhesie – Südkorea (198) Phase II – Kurzsedierung – China (150) Phase III – Kurzsedierung – China (480) Phase IIa Dosisfindungsstudie – China (24)	Phase I Einmalgabe ansteigende Dosis – China (62) Phase I Dauerinfusion – China (12)

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-Zulassungslabel 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 und der Zulassungsantrag wurde im April 2019 durch Cosmo gestellt.

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) einschließen, die sich keiner Notfalloperation unterziehen.

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 Zulassung 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 vereinzelt 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, der Türkei und der MENA-Region (R-Pharm) sowie Südkorea (Hana Pharm). In allen anderen Märkten außerhalb der EU steht Remimazolam zur Lizenzierung zur Verfügung.

PAIONs US-amerikanischer Lizenznehmer Cosmo hat im April 2019 den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereicht. Bei planmäßigem Verlauf des Zulassungsverfahrens wird die Zulassung 2020 erwartet.

Der japanische Lizenznehmer Mundipharma hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bei der japanischen Zulassungsbehörde PMDA im Dezember 2018 eingereicht. Eine Marktzulassung könnte frühestens Ende 2019 erfolgen.

Der chinesische Lizenznehmer Yichang Humanwell hat den Zulassungsantrag für Remimazolam in der Kurzsedierung bei der chinesischen Arzneimittelzulassungsbehörde NMPA im November 2018 eingereicht. Eine Marktzulassung könnte frühestens Ende 2019 erfolgen.

PAIONs russischer Lizenznehmer R-Pharm hat im November 2018 den erfolgreichen Abschluss einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben. R-Pharm plant aktuell die Einreichung des Zulassungsantrags in Russland bis Ende 2019. Für das Lizenzgebiet Türkei, Naher Osten und Nordafrika ist die Einreichung

des Marktzulassungsantrags in der Türkei basierend auf dem Dossier für Japan oder die USA geplant.

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

PAIONs Lizenznehmer Hana Pharm hat im Oktober 2018 die Patientenrekrutierung in einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie erfolgreich abgeschlossen. Hana Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags bis Ende 2019.

In Europa strebt PAION die Zulassung für Remimazolam in den Indikationen Allgemeinanästhesie und nunmehr auch Kurzsedierung an. Die Beantragung einer europäischen Marktzulassung in der Kurzsedierung plant PAION noch in diesem Jahr, nachdem im Rahmen eines sog. Pre-Submission-Meetings mit der EMA im Februar 2019 erörtert wurde, dass das vorhandene Datenpaket aus dem klinischen US-Phase-III-Entwicklungsprogramm ausreichend für die Einreichung eines EU-Zulassungsantrags in der Kurzsedierung sei. Voraussetzung für die Einreichung ist die Zustimmung der EMA zum vorgelegten pädiatrischen Entwicklungsplan. Als Konsequenz erwartet PAION insgesamt einen früheren Markteintritt in Europa. Nach der Marktzulassung in der Kurzsedierung würde eine Erweiterung des Zulassungsantrags, eine sogenannte Typ-II-Änderung, es PAION ermöglichen, den zeitlichen und inhaltlichen Umfang des regulatorischen Prozesses in der Allgemeinanästhesie deutlich zu reduzieren. Die Indikationserweiterung kann erfolgen, sobald die Marktzulassung für die Kurzsedierung erteilt wurde und die Daten aus der derzeit laufenden klinischen EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie vorliegen.

Upfront- und Meilensteinzahlungen			
	Bisher erhalten	Noch maximal ausstehend	Lizenzgebühr
Ono (2007) (Kooperation 2015 beendet)	\$ 8 m	Keine	Keine
Yichang Humanwell, China (2012)	€ 3,5 m ⁵	€ 0,5 m	10 % ⁵
Hana Pharm, S. Korea (2013)	€ 1,5 m	€ 1,5 m	10 %
R-Pharm, GUS (2013)	€ 1 m	€ 3 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
R-Pharm, Türkei (2013)	€ 1 m	€ 3 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
R-Pharm, MENA (2014)	€ 1,5 m	€ 5,5 m	Unterer zweistelliger Prozentsatz
Pharmascience, Kanada (2014)	€ 0,4 m ¹	ca. € 3,8 m	gestaffelter Prozentsatz (ab 15 %)
Cosmo, USA (2016)	€ 27,5 m ²	€ 35 m	20–25 % ³
Mundipharma, Japan (2017)	€ 2 m	€ 24 m	Bis über 20 % ⁴
Gesamt	€ 44,3 m	ca. € 76,3 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, die 2016 erhaltene Upfrontzahlung in Höhe von EUR 10 Mio. sowie die 2019 erhaltene Meilensteinzahlung in Höhe von EUR 7,5 Mio.
- 3) Lizenzgebühren können unter bestimmten Bedingungen angepasst werden, betragen aber mindestens 15 % des Nettoumsatzes.
- 4) Gestaffelte Umsatzbeteiligung vom unteren zweistelligen Prozentbereich bis über 20 %
- 5) 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 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 ausgewählten Märkten 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, mehr Wert zu generieren. Ziel ist es, mittel- bis langfristig deutlich zu wachsen. Bis dahin soll das Produktportfolio im Anästhesiebereich und in der Intensivmedizin um innovative Medikamente erweitert werden.

Vermögens-, Finanz- und Ertragslage

Ertragslage

	Q2 2019	Q2 2018	H1 2019	H1 2018
	TEUR	TEUR	TEUR	TEUR
Umsatzerlöse	7.500	260	7.500	517
Bruttoergebnis vom Umsatz	7.500	260	7.500	517
Forschung und Entwicklung	-3.110	-3.184	-6.173	-6.544
Allgemeine Verwaltung und Vertrieb	-1.336	-966	-2.321	-1.761
Sonstige Erträge (Aufwendungen)	275	30	415	52
Betriebsaufwand	-4.171	-4.120	-8.079	-8.253
Betriebsergebnis	3.329	-3.860	-579	-7.736
Finanzergebnis	-1	2	-1	4
Steuern vom Einkommen und Ertrag	499	740	1.166	1.489
Periodenergebnis	3.827	-3.118	586	-6.243

Die **Umsatzerlöse** beliefen sich im ersten Halbjahr 2019 auf TEUR 7.500 und resultierten vollständig aus einer Meilensteinzahlung vom US-amerikanischen Lizenznehmer Cosmo im Zusammenhang mit der Einreichung des Marktzulassungsantrags für Remimazolam in der Indikation Kurzsedierung in den USA. In der Vorjahresperiode resultierten die Umsatzerlöse vornehmlich aus der Lizenzvereinbarung mit dem japanischen Remimazolam-Lizenznehmer Mundipharma.

Die Aufwendungen für **Forschung und Entwicklung** im ersten Halbjahr 2019 beliefen sich auf TEUR 6.173 (Vorjahreszeitraum: TEUR 6.544) und betreffen überwiegend die laufende EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie.

Die **Aufwendungen für allgemeine Verwaltung und Vertrieb** erhöhten sich im Vergleich zur Vorjahresperiode im ersten Halbjahr 2019 um TEUR 560 auf TEUR 2.321. Dabei stiegen die Verwaltungsaufwendungen um TEUR 185 auf TEUR 1.790 und die Vertriebsaufwendungen um TEUR 375 auf TEUR 531. Der Anstieg der Vertriebsaufwendungen steht dabei insbesondere im Zusammenhang mit dem Aufbau der Supply Chain für Remimazolam.

Die **sonstigen Erträge (Aufwendungen)** enthalten im ersten Halbjahr 2019 (saldiert) Kursgewinne von TEUR 239 (Vorjahresperiode: TEUR 20).

Die **Steuern vom Einkommen und vom Ertrag** im ersten Halbjahr 2019 beliefen sich auf TEUR 1.166 (Vorjahreszeitraum: TEUR 1.489) und betreffen die steuerliche Förderung durch Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen durch die britischen Finanzbehörden. Der Rückgang ist vornehmlich auf eine Begrenzung der Förderung in Abhängigkeit vom Periodenergebnis zurückzuführen.

Der **Periodenüberschuss** im ersten Halbjahr 2019 belief sich auf TEUR 586 gegenüber einem Periodenfehlbetrag von TEUR 6.243 im Vorjahreszeitraum. Dies entspricht einem

Anstieg des Periodenergebnisses um TEUR 6.829 gegenüber dem ersten Halbjahr 2018, der vornehmlich aus höheren Umsatzerlösen im Vergleich zum Vorjahreszeitraum resultiert.

Vermögenslage

	30.06.2019	31.12.2018	Veränderung
	TEUR	TEUR	TEUR
Langfristige Vermögenswerte	2.258	2.286	-28
Kurzfristige Vermögenswerte	23.414	22.037	1.377
Aktiva	25.672	24.323	1.349
Eigenkapital	21.384	20.822	562
Langfristiges Fremdkapital	30	0	30
Kurzfristiges Fremdkapital	4.258	3.501	757
Passiva	25.672	24.323	1.349

Die **langfristigen Vermögenswerte** beinhalten im Wesentlichen das Entwicklungsprojekt Remimazolam (TEUR 2.075).

Die **kurzfristigen Vermögenswerte** setzen sich aus dem Finanzmittelbestand (TEUR 19.192) sowie sonstigen Vermögenswerten und Rechnungsabgrenzungsposten (TEUR 4.222) zusammen. Der Anstieg um TEUR 1.377 im Vergleich zum 31. Dezember 2018 ist auf eine Zunahme des Finanzmittelbestands um TEUR 1.965 und der sonstigen Vermögenswerte und Rechnungsabgrenzungsposten um TEUR 912 sowie eine Abnahme der Forderungen aus Lieferungen und Leistungen um TEUR 1.500 zurückzuführen. Dabei resultiert der Anstieg der sonstigen Vermögenswerte und Rechnungsabgrenzungsposten vornehmlich aus einem gegenüber dem 31. Dezember 2018 um TEUR 1.139 höheren Steuererstattungsanspruch gegenüber den britischen Finanzbehörden aus der steuerlichen Förderung der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten und der Rückgang der Forderungen aus Lieferungen und Leistungen aus dem Zahlungseingang der zum 31. Dezember 2018 bilanzierten Forderungen im Zusammenhang mit der Einreichung des Remimazolam-Zulassungsantrags in Japan.

Die Erhöhung des **Eigenkapitals** um TEUR 562 im Vergleich zum 31. Dezember 2018 resultiert im Wesentlichen aus dem Periodenergebnis des ersten Halbjahres 2019 in Höhe von TEUR 586. Die Eigenkapitalquote betrug zum 30. Juni 2019 83,3 % (31. Dezember 2018: 85,6 %).

Das **langfristige Fremdkapital** umfasst Verbindlichkeiten aus Leasing.

Das **kurzfristige Fremdkapital** erhöhte sich um insgesamt TEUR 757 vornehmlich aufgrund des Anstiegs der Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen um TEUR 735.

Finanzlage

Der **Finanzmittelbestand** hat sich im Vergleich zum 31. Dezember 2018 um TEUR 1.965 auf TEUR 19.192 zum Ende der aktuellen Berichtsperiode erhöht. Die Veränderung des Finanzmittelbestands resultiert aus den folgenden Bereichen:

	H1 2019	H1 2018
	TEUR	TEUR
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	1.990	-6.626
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-4	-12
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	-25	5.067
Auswirkungen von Kursänderungen	4	-1
Veränderung des Finanzmittelbestands	1.965	-1.572

Der **Cashflow aus der laufenden Geschäftstätigkeit** im ersten Halbjahr 2019 belief sich auf TEUR 1.990 und resultierte im Wesentlichen aus dem Periodenüberschuss, korrigiert um den aktuellen Steuererstattungsanspruch gegen die britischen Finanzbehörden, der noch nicht zahlungswirksam geworden ist, dem Erhalt der zu Beginn des Geschäftsjahres als Forderungen bilanzierten Meilensteinzahlungen der Lizenznehmer Mundipharma und Hana Pharm sowie (weiteren) Veränderungen des Working Capitals.

Der **Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit** in Höhe von TEUR -25 im ersten Halbjahr 2019 entfiel vollständig auf den Tilgungsanteil von Leasingzahlungen.

Personalentwicklung

In den ersten sechs Monaten 2019 beschäftigte PAION durchschnittlich 44 Mitarbeiter (Geschäftsjahr 2018: 39 Mitarbeiter). Zum 30. Juni 2019 beschäftigte PAION insgesamt 46 Mitarbeiter.

Veränderungen im Aufsichtsrat

In der ordentlichen Hauptversammlung am 22. Mai 2019 wurde Herr Dr. Markus Leyck Dieken als Nachfolger von Herrn John Dawson in den Aufsichtsrat gewählt.

Risiko- und Chancenbericht

Die wesentlichen Risiken und Chancen der künftigen Entwicklung sind im Konzernlagebericht für das Geschäftsjahr 2018 ausführlich dargestellt und haben sich im ersten Halbjahr 2019 nicht wesentlich verändert.

Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Zwischen dem Abschlussstichtag, dem 30. Juni 2019, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts haben sich keine wesentlichen Ereignisse ergeben.

Prognosebericht

Entwicklungs- und Vermarktungsausblick

PAIONs Schwerpunkte für den Rest des Jahres 2019 liegen auf dem Entwicklungsprogramm in Europa, den laufenden globalen regulatorischen Prozessen sowie der Herstellung von und der 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 der laufenden Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie sowie initiale Entwicklungsarbeiten zur Abarbeitung des mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplans. Als Ergebnis der Abstimmungen mit der EMA plant PAION noch 2019 die 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 Unterstützung des Lizenznehmers Cosmo bei der Beantwortung von möglichen Fragen der Zulassungsbehörde FDA nach der Einreichung des Marktzulassungsantrags in der Kurzsedierung im Vordergrund. 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 für Remimazolam im November 2018 gestellt, so dass bei positivem Verlauf eine Marktzulassung ab Ende 2019 möglich ist. In Japan hat der Lizenznehmer Mundipharma den Zulassungsantrag für Remimazolam 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. Hana Pharm erwartet die Einreichung des Zulassungsantrags in Südkorea bis Ende 2019.

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 führt PAION in geringem Umfang präkommerzielle Aktivitäten zur Vorbereitung einer geplanten Eigenvermarktung von Remimazolam in ausgewählten europäischen Märkten durch.

Finanzausblick 2019

PAION erwartet im Jahr 2019 ca. EUR 8 Mio. Umsatzerlöse, davon bereits realisierte EUR 7,5 Mio. in Zusammenhang mit der im April 2019 erfolgten Einreichung des Remimazolam-Zulassungsantrags in den USA durch Cosmo. Zudem betreffen EUR 0,5 Mio. Umsatzerlöse von R-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 Entwicklungsaufwendungen 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 ins Jahr 2020 oder darüber hinaus führen. Ferner liegt den Planungen der derzeitige Stand der Gespräche mit den Zulassungsbehörden zugrunde.

Der Kassenbestand einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen sichert unter Berücksichtigung der aktuellen Planung eine Liquiditätsreichweite bis ins zweite Halbjahr 2020. PAION erwartet zusätzlichen Finanzierungsbedarf in Höhe von ca. EUR 10 Mio. bis zur Einreichung des Marktzulassungsdossiers in der Allgemeinanästhesie in der EU, der teilweise oder vollständig aus der Finanzierungsvereinbarung mit der EIB gedeckt werden könnte. Darüber hinaus evaluiert PAION ergänzende Finanzierungsmaßnahmen, da in den kommenden Jahren weiterer Finanzmittelbedarf für die geplante eigene Vermarktung in ausgewählten europäischen Märkten sowie für die beabsichtigte Entwicklung der Indikation Sedierung auf der Intensivstation und den mehrjährigen pädiatrischen Entwicklungsplan besteht. Die Höhe dieses Finanzmittelbedarfs wird sowohl davon abhängen, wie PAION den Vertrieb letztlich gestalten und auf welche europäischen Länder sich PAION zunächst fokussieren wird, als auch davon, wann und in welcher Höhe Meilensteinzahlungen und Lizenzgebühren von Lizenznehmern eingehen.

Aachen, 07. August 2019
PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Dr. Jürgen Beck



Abdelghani Omari

Verkürzter Konzernzwischenabschluss

Konzernbilanz

AKTIVA	30. Juni 2019 EUR	31. Dez. 2018 EUR
Langfristige Vermögenswerte		
Immaterielle Vermögenswerte	2.118.747,34	2.212.476,80
Sachanlagen	59.486,05	73.569,84
Nutzungsrechte	79.638,73	0,00
Übrige Vermögenswerte	13,93	13,93
	2.257.886,05	2.286.060,57
Kurzfristige Vermögenswerte		
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	0,00	1.500.000,00
Aktiver Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte	4.222.076,70	3.310.694,39
Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente	19.191.529,76	17.226.658,20
	23.413.606,46	22.037.352,59
Gesamtvermögen	25.671.492,51	24.323.413,16

PASSIVA	30. Juni 2019 EUR	31. Dez. 2018 EUR
Eigenkapital		
Gezeichnetes Kapital	63.858.143,00	63.858.143,00
Kapitalrücklage	138.946.611,69	138.730.764,25
Rücklage aus Währungsumrechnung	-952.317,63	-712.030,72
Verlustvortrag	-181.054.833,90	-171.115.423,14
Periodenergebnis	586.174,30	-9.939.410,76
	21.383.777,46	20.822.042,63
Langfristiges Fremdkapital		
Verbindlichkeiten aus Leasing	29.881,51	0,00
Kurzfristiges Fremdkapital		
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	2.952.803,71	2.217.979,06
Rückstellungen	644.020,28	629.506,26
Verbindlichkeiten aus Leasing	50.464,52	0,00
Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten	610.545,03	653.885,21
	4.287.715,05	3.501.370,53
Eigen- und Fremdkapital	25.671.492,51	24.323.413,16

Konzerngesamtergebnisrechnung

EUR	1. April – 30. Juni 2019	1. April – 30. Juni 2018	1. Januar – 30. Juni 2019	1. Januar – 30. Juni 2018
Umsatzerlöse	7.500.000,00	259.784,71	7.500.000,00	517.168,28
Bruttoergebnis vom Umsatz	7.500.000,00	259.784,71	7.500.000,00	517.168,28
Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen	-3.109.127,03	-3.184.505,66	-6.172.304,11	-6.544.355,73
Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen	-1.336.526,45	-965.421,53	-2.321.342,57	-1.760.642,32
Sonstige Erträge (Aufwendungen), saldiert	275.037,14	30.441,96	415.037,63	52.353,11
Betriebsaufwand	-4.170.616,34	-4.119.485,23	-8.078.609,05	-8.252.644,94
Betriebsergebnis	3.329.383,66	-3.859.700,52	-578.609,05	-7.735.476,66
Finanzertrag	100,05	1.832,79	660,51	3.609,82
Finanzaufwand	-790,36	0,00	-1.699,49	0,00
Finanzergebnis	-690,31	1.832,79	-1.038,98	3.609,82
Periodenergebnis vor Steuern	3.328.693,35	-3.857.867,73	-579.648,03	-7.731.866,84
Steuern vom Einkommen und vom Ertrag	498.754,09	739.679,90	1.165.822,33	1.488.817,44
Periodenergebnis	3.827.447,44	-3.118.187,83	586.174,30	-6.243.049,40
davon auf andere Gesellschafter entfallend	0,00	0,00	0,00	0,00
davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend	3.827.447,44	-3.118.187,83	586.174,30	-6.243.049,40
Währungsumrechnungsdifferenzen	-387.660,46	-11.429,13	-240.286,91	-18.017,28
Veränderung der im Eigenkapital erfassten Beträge, die unter bestimmten Bedingungen in den Gewinn oder Verlust umgegliedert werden	-387.660,46	-11.429,13	-240.286,91	-18.017,28
Erfolgsneutral erfasste Veränderungen	-387.660,46	-11.429,13	-240.286,91	-18.017,28
Gesamtergebnis	3.439.786,98	-3.129.616,96	345.887,39	-6.261.066,68
davon auf andere Gesellschafter entfallend	0,00	0,00	0,00	0,00
davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend	3.439.786,98	-3.129.616,96	345.887,39	-6.261.066,68
Ergebnis je Anteil (nicht verwässert)	0,06	-0,05	0,01	-0,10
Ergebnis je Anteil (verwässert)	0,06	-0,05	0,01	-0,10

Konzernkapitalflussrechnung

EUR	1. Januar – 30. Juni 2019	1. Januar – 30. Juni 2018
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit:		
Periodenergebnis	586.174,30	-6.243.049,40
Überleitung vom Periodenergebnis zum Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit		
Steueraufwendungen und –erträge	-1.165.822,33	-1.488.817,44
Abschreibungen und zahlungsunwirksame Änderungen des Anlagevermögens	111.626,98	107.158,87
Gewinn/Verlust aus Anlagenabgängen	0,00	0,00
Zinsaufwendungen und –erträge	1.038,98	-3.609,82
Auflösung des passiven Rechnungsabgrenzungspostens	0,00	-504.827,40
Aufwendungen aus Optionsplänen	215.847,44	157.461,87
Veränderungen des Vermögens und der Schulden, die nicht der Investitions- oder Finanzierungstätigkeit zuzuordnen sind:		
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	1.500.000,00	37.433,15
Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte	254.440,02	246.138,52
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	734.824,65	2.943,65
Rückstellungen	14.514,02	97.026,48
Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten	-43.340,18	10.846,46
Passiver Rechnungsabgrenzungsposten	0,00	969.317,55
Nicht zahlungswirksamer Währungsgewinn/-verlust	-218.576,79	-18.183,45
	1.990.727,09	-6.630.160,96
Gezahlte Ertragsteuern	0,00	0,00
Erhaltene Steuerzahlungen	0,00	0,00
Gezahlte Zinsen	-1.699,49	0,00
Erhaltene Zinsen	660,51	3.844,70
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	1.989.688,11	-6.626.316,26
Cashflow aus der Investitionstätigkeit:		
Auszahlungen für Investitionen in das immaterielle Anlagevermögen und Sachanlagevermögen	-3.813,73	-12.164,83
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-3.813,73	-12.164,83
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit:		
Tilgungsanteil der Leasingzahlungen	-24.828,22	0,00
Kapitalerhöhung	0,00	2.619.440,00
Einzahlungen in die Kapitalrücklage	0,00	2.605.054,40
Auszahlungen für Kapitalbeschaffungskosten	0,00	-157.780,94
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	-24.828,22	5.066.713,46
Zahlungswirksame Veränderungen des Finanzmittelbestands	1.961.046,16	-1.571.767,63
Auswirkungen von Kursveränderungen auf die Zahlungsmittel	3.825,40	166,17
Finanzmittelbestand am Anfang des Geschäftsjahres	17.226.658,20	24.838.652,24
Finanzmittelbestand am Ende der Periode	19.191.529,76	23.267.050,78
Zusammensetzung des Finanzmittelbestands am Ende der Periode:		
Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente	19.191.529,76	23.267.050,78

Konzerneigenkapitalspiegel

EUR	Gezeichnetes Kapital	Kapitalrücklage	Rücklage aus Währungs- umrechnung	Verlustvortrag	Eigenkapital
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	-18.017,28	-6.243.049,40	-6.261.066,68
Ausgabe von Aktien	2.619.440,00	0,00	0,00	0,00	2.619.440,00
Einstellungen in die Kapitalrücklage	0,00	2.605.054,40	0,00	0,00	2.605.054,40
Kapitalbeschaffungskosten	0,00	-157.780,94	0,00	0,00	-157.780,94
Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen	0,00	157.461,87	0,00	0,00	157.461,87
30. Juni 2018	63.739.486,00	138.459.479,64	-648.209,88	-177.358.472,54	24.192.283,22
Gesamtergebnis	0,00	0,00	-63.820,84	-3.696.361,36	-3.760.182,20
Ausgabe von Aktien	118.657,00	0,00	0,00	0,00	118.657,00
Einstellungen in die Kapitalrücklage	0,00	30.850,82	0,00	0,00	30.850,82
Kapitalbeschaffungskosten	0,00	-1.795,50	0,00	0,00	-1.795,50
Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen	0,00	242.229,29	0,00	0,00	242.229,29
31. Dezember 2018	63.858.143,00	138.730.764,25	-712.030,72	-181.054.833,90	20.822.042,63
Gesamtergebnis	0,00	0,00	-240.286,91	586.174,30	345.887,39
Ausgabe von Aktien	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Einstellungen in die Kapitalrücklage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kapitalbeschaffungskosten	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen	0,00	215.847,44	0,00	0,00	215.847,44
30. Juni 2019	63.858.143,00	138.946.611,69	-952.317,63	-180.468.659,60	21.383.777,46

Ausgewählte Anhangsangaben zum Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2019

Allgemeine Angaben

Der Halbjahresfinanzbericht der PAION AG enthält nach den Vorschriften der §§ 115 Abs. 2 Wertpapierhandelsgesetz (WpHG) in Verbindung mit § 117 WpHG einen Konzernzwischenabschluss, einen Konzernzwischenlagebericht sowie eine Erklärung des Vorstands gemäß §§ 264 Abs. 2 Satz 3 und 289 Abs. 1 Satz 5 Handelsgesetzbuch (HGB). Der Konzernzwischenabschluss wurde unter Beachtung der International Financial Reporting Standards (IFRS) für Zwischenberichterstattung aufgestellt. Der Konzernzwischenlagebericht wurde unter Beachtung der anwendbaren Vorschriften des WpHG aufgestellt.

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

Grundlagen der Rechnungslegung

Der Konzernzwischenabschluss wurde gemäß § 315e Abs. 1 HGB in Übereinstimmung mit den IFRS, wie sie in der Europäischen Union (EU) anzuwenden sind, und den Auslegungen des International Financial Reporting Interpretations Committee (IFRIC) erstellt. Für die Aufstellung des Konzernzwischenabschlusses wurden die für die Aufstellung des Konzernabschlusses zum 31. Dezember 2018 angewandten Konsolidierungsgrundsätze sowie Bilanzierungs- und Bewertungsgrundsätze unverändert übernommen. Eine Ausnahme von diesem Grundsatz bildeten die nachfolgenden für die Berichtsperiode erstmals anzuwendenden neuen bzw. geänderten Standards:

- IFRS-Zyklus 2015–2017 „Jährliche Verbesserungen an den IFRS – Zyklus 2015–2017“. Folgende Standards wurden in diesem Rahmen geändert:
 - IFRS 3 „Unternehmenszusammenschlüsse“
 - IFRS 11 „Gemeinsame Vereinbarungen“
 - IAS 12 „Ertragsteuern“
 - IAS 23 „Fremdkapitalkosten“
- IFRS 16 „Leasingverhältnisse“
- Änderungen an IAS 19 „Leistungen an Arbeitnehmer“
- Änderungen an IAS 28 „Anteile an assoziierten Unternehmen und Joint Ventures“
- Änderungen an IFRS 9 „Finanzinstrumente“
- IFRIC 23 „Unsicherheit bezüglich der ertragsteuerlichen Behandlung“

Die Anwendung dieser neuen bzw. geänderten Standards kann in den kommenden Konzernabschlüssen teilweise zu zusätzlichen Angabepflichten führen. Alle im Rahmen der für die aktuelle Berichtsperiode neu anzuwendenden Standards erforderlichen Angabepflichten im Konzernzwischenabschluss wurden entsprechend umgesetzt. Auswirkungen auf die Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns haben sich nur im Rahmen der erstmaligen Anwendung von IFRS 16 ergeben. Dabei wurden IFRS 16.C5 b) sowie die praktischen Behelfe gemäß IFRS 16.C10 a) und c) angewendet; ein kumulativer im Eigenkapital zu erfassender Effekt hat sich dabei nicht ergeben.

Die Regelungen des IAS 34 „Zwischenberichterstattung“ wurden angewandt. Der Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2019 ist im Zusammenhang mit dem Konzernabschluss zum 31. Dezember 2018 zu lesen.

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

Auf eine Segmentberichterstattung im Rahmen des Konzernzwischenabschlusses wurde verzichtet, da keine wesentlichen berichtspflichtigen Geschäftssegmente identifiziert werden konnten.

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 das Britische Pfund für die in UK ansässigen Gesellschaften. 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 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 umgerechnet. Aufwendungen und Erträge werden unter Verwendung von Monatsdurchschnittskursen in Euro umgerechnet. Die hieraus resultierenden Umrechnungsdifferenzen werden als separater Bestandteil des Eigenkapitals erfasst.

Umsatzerlöse

Die im ersten Halbjahr 2019 erfassten Umsatzerlöse in Höhe von TEUR 7.500 entfallen vollständig auf die Region USA.

Aktienoptionen

Im Zusammenhang mit den in den Jahren 2015, 2016 und 2018 im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2014 ausgegebenen Aktienoptionen sowie den in den Jahren 2017 und 2018 im Rahmen des Aktienoptionsprogramms 2016 ausgegebenen Aktienoptionen wurde im ersten Halbjahr 2019 ein Personalaufwand in Höhe von TEUR 216 erfasst.

Leasing

Im Zuge der Erstanwendung von IFRS 16 unter Anwendung von IFRS 16.C5 b) sowie der praktischen Behelfe gemäß IFRS 16.C10 a) und c) wurden zum 01. Januar 2019 Leasingverbindlichkeiten in Höhe von TEUR 108 und in gleicher Höhe Nutzungsrechte bilanziert. Der der Berechnung der Leasingverbindlichkeiten zugrundeliegende gewichtete durchschnittliche Grenzfremdkapitalzinssatz liegt bei ca. 3,7 %.

Steuereffekte auf die erfolgsneutral erfassten Veränderungen

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

Zeitwert finanzieller Vermögenswerte und Verbindlichkeiten

Der Zeitwert der finanziellen Vermögenswerte und Verbindlichkeiten war sowohl zum 30. Juni 2019 als auch zum 31. Dezember 2018 jeweils identisch zum Buchwert.

in TEUR	Buchwert		Beizulegender Zeitwert	
	30. Juni 2019	31. Dez. 2018	30. Juni 2019	31. Dez. 2018
Finanzielle Vermögenswerte				
Zahlungsmittel u. Zahlungsmitteläquivalente	19.192	17.227	19.192	17.227
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	(1) 0	1.500	0	1.500
Sonstige Vermögenswerte	(1) 163	369	163	369
Finanzielle Verbindlichkeiten				
Rückstellungen	(1) 644	630	644	630
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	(1) 2.953	2.218	2.953	2.218
Verbindlichkeiten aus Leasing	80	0	80	0
Sonstige Verbindlichkeiten	(1) 492	434	492	434

Bewertungskategorie nach IFRS 9:

- (1) Zu fortgeführten Anschaffungskosten bilanziert

Die Ermittlung der beizulegenden Zeitwerte für diese Finanzinstrumente erfolgte auf Basis nicht beobachtbarer Inputfaktoren (Inputfaktoren auf Stufe 3 nach IFRS 13). Im ersten Halbjahr 2019 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.

Beziehungen zu nahestehenden Personen

Die Beziehungen zu nahestehenden Personen haben sich im Vergleich zum Konzernabschluss zum 31. Dezember 2018 nicht verändert.

Erklärung des Vorstands gemäß
§§ 264 Abs. 2 Satz 3 und 289 Abs. 1
Satz 5 HGB

„Wir versichern nach bestem Wissen, dass gemäß den anzuwendenden Rechnungslegungsgrundsätzen für die Zwischenberichterstattung der Konzernzwischenabschluss ein den tatsächlichen Verhältnissen entsprechendes Bild der Vermögens-, Finanz- und Ertragslage des Konzerns vermittelt und im Konzernzwischenlagebericht 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 im verbleibenden Geschäftsjahr beschrieben sind.“

Aachen, 07. August 2019

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Abdelghani Omari



Dr. Jürgen Beck

Bescheinigung nach prüferischer Durchsicht

An die PAION AG, Aachen:

Wir haben den verkürzten Konzernzwischenabschluss - bestehend aus verkürzter Bilanz, verkürzter Gesamtergebnisrechnung, verkürzter Kapitalflussrechnung, verkürzter Eigenkapitalveränderungsrechnung sowie ausgewählten erläuternden Anhangangaben - und den Konzernzwischenlagebericht der PAION AG, Aachen, für den Zeitraum vom 1. Januar 2019 bis zum 30. Juni 2019, die Bestandteile des Halbjahresfinanzberichts nach § 115 WpHG sind, einer prüferischen Durchsicht unterzogen. Die Aufstellung des verkürzten Konzernzwischenabschlusses nach den IFRS für Zwischenberichterstattung, wie sie in der EU anzuwenden sind, und des Konzernzwischenlageberichts nach den für Konzernzwischenlageberichte anwendbaren Vorschriften des WpHG liegt in der Verantwortung der gesetzlichen Vertreter der Gesellschaft. Unsere Aufgabe ist es, eine Bescheinigung zu dem verkürzten Konzern-zwischenabschluss und dem Konzernzwischenlagebericht auf der Grundlage unserer prüferischen Durchsicht abzugeben.

Wir haben die prüferische Durchsicht des verkürzten Konzernzwischenabschlusses und des Konzernzwischenlageberichts unter Beachtung der vom Institut der Wirtschaftsprüfer (IDW) festgestellten deutschen Grundsätze für die prüferische Durchsicht von Abschlüssen vorgenommen. Danach ist die prüferische Durchsicht so zu planen und durchzuführen, dass wir bei kritischer Würdigung mit einer gewissen Sicherheit ausschließen können, dass der verkürzte Konzernzwischenabschluss in wesentlichen Belangen nicht in Übereinstimmung mit den IFRS für Zwischenberichterstattung, wie sie in der EU anzuwenden sind, und der Konzernzwischenlagebericht in wesentlichen Belangen nicht in Übereinstimmung mit den für Konzernzwischenlageberichte anwendbaren Vorschriften des WpHG aufgestellt worden sind. Eine prüferische Durchsicht beschränkt sich in erster Linie auf Befragungen von Mitarbeitern der Gesellschaft und auf analytische Beurteilungen und bietet deshalb nicht die durch eine Abschlussprüfung erreichbare Sicherheit. Da wir auftragsgemäß keine Abschlussprüfung vorgenommen haben, können wir einen Bestätigungsvermerk nicht erteilen.

Auf der Grundlage unserer prüferischen Durchsicht sind uns keine Sachverhalte bekannt geworden, die uns zu der Annahme veranlassen, dass der verkürzte Konzernzwischenabschluss in wesentlichen Belangen nicht in Übereinstimmung mit den IFRS für Zwischenberichterstattung, wie sie in der EU anzuwenden sind, oder dass der Konzernzwischenlagebericht in wesentlichen Belangen nicht in Übereinstimmung mit den für Konzernzwischenlageberichte anwendbaren Vorschriften des WpHG aufgestellt worden ist.

Köln, 7. August 2019

Ernst & Young GmbH

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Zwirner

Conrad

Wirtschaftsprüfer

Wirtschaftsprüfer

Angaben zur PAION-Aktie

Marktsegment	Regulierter Markt - Prime Standard der Frankfurter Wertpapierbörse
Börsenkürzel	PA8
Reuters-Kürzel	PA8G.DE (Xetra)
Bloomberg	PA8 GY (Xetra)
ISIN	DE000A0B65S3
Erster Handelstag	11. Februar 2005
Designated Sponsor	Oddo Seydler

Kennzahlen	H1 2019	GJ 2018
------------	---------	---------

Aktienanzahl zum Stichtag	63.858.143	63.858.143
Durchschnittliches tägliches Handelsvolumen (Xetra, FSE, in Stück)	68.328	60.451
Jahreshöchstkurs (Schlusskurs Xetra)	EUR 2,48 (10.01.2019)	EUR 2,70 (02.01.2018)
Jahrestiefstkurs (Schlusskurs Xetra)	EUR 2,06 (25.06.2019)	EUR 2,01 (25.10.2018)
Aktienkurs am Stichtag	EUR 2,16	EUR 2,19
Marktkapitalisierung am Stichtag (Xetra)	EUR 138 Mio.	EUR 140 Mio.

Finanzkalender

20. März 2019	Bekanntgabe der Finanzergebnisse 2018
08. Mai 2019	Mitteilung über das erste Quartal 2019
22. Mai 2019	Ordentliche Hauptversammlung, Aachen
07. August 2019	Bekanntgabe der Halbjahreszahlen 2019
06. November 2019	Mitteilung über das dritte Quartal 2019 und der Neunmonatszahlen 2019

PAION AG

Martinstr. 10-12 52062 Aachen

Phone +49-(0)241-4453-0

Fax +49-(0)241-4453-100

info@paion.com www.paion.com