

PAION HI#2017

Konzernfinanzbericht über das erste Halbjahr 2017

Inhalt

| | |
|--|----|
| Konzernzwischenlagebericht für das erste Halbjahr 2017 | 3 |
| Die Berichtsperiode im Überblick | 3 |
| Kapitalmarktumfeld und Entwicklung der PAION-Aktie | 7 |
| Überblick über die Forschungs- und Entwicklungstätigkeit | 8 |
| Vermögens-, Finanz- und Ertragslage | 19 |
| Personalentwicklung | 21 |
| Veränderungen im Aufsichtsrat und Vorstand | 21 |
| Risiko- und Chancenbericht | 22 |
| Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag | 22 |
| Prognosebericht | 22 |
| Verkürzter Konzernzwischenabschluss | 25 |
| Konzernbilanz | 25 |
| Konzerngesamtergebnisrechnung | 27 |
| Konzernkapitalflussrechnung | 28 |
| Konzerneigenkapitalspiegel | 29 |
| Ausgewählte Anhangsangaben zum Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2017 | 30 |
| Bescheinigung nach prüferischer Durchsicht | 34 |
| Angaben zur PAION-Aktie | 35 |
| Finanzkalender | 35 |

01.01.
30.06.
2017

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, welches sich am Ende der klinischen Entwicklung für Kurzsedierungen in den USA befindet. Aktuell fokussiert PAION die operativen und finanziellen Ressourcen hauptsächlich auf den erfolgreichen Abschluss des klinischen US-Entwicklungsprogramms für Kurzsedierungen. Außerhalb der USA hat sich PAION bis dato auf die Entwicklung von Remimazolam in der Indikation Allgemeinanästhesie konzentriert. Ein vollständiges Phase-III-Entwicklungsprogramm in der Allgemeinanästhesie wurde in Japan abgeschlossen und PAION bereitet derzeit einen Zulassungsantrag für Japan vor. In der EU plant PAION aktuell die Fortführung des klinischen Entwicklungsprogramms. Die Entwicklung für die Sedierung auf der Intensivstation ist Teil des längerfristigen Entwicklungsplans für Remimazolam.

PAION hat seinen Hauptsitz in Aachen und einen weiteren Standort in Cambridge (Vereinigtes Königreich).

PAIONs Vision ist es, ein anerkannter „PAIONeer“ in der Sedierung und Anästhesie zu werden.

Wichtige Kennzahlen

| (Angaben in TEUR wenn nicht anders angegeben) | Q2 2017 | Q2 2016 | H1 2017 | H1 2016 |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Umsatzerlöse | 2.032 | 195 | 4.083 | 198 |
| Forschungs- und Entwicklungskosten | -5.851 | -5.653 | -9.930 | -12.155 |
| Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebskosten | -980 | -2.070 | -1.983 | -3.250 |
| Periodenergebnis | -3.553 | -6.474 | -5.771 | -13.203 |
| Periodenergebnis je Aktie (in EUR), nicht verwässert | -0,06 | -0,13 | -0,10 | -0,26 |
| Periodenergebnis je Aktie (in EUR), verwässert | -0,06 | -0,13 | -0,10 | -0,26 |

| | H1 2017 | H1 2016 |
|---|---------|---------|
| Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit | -7.634 | -9.606 |
| Cashflow aus der Investitionstätigkeit | -17 | -138 |
| Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit | 4.678 | 9.185 |
| Veränderung des Finanzmittelbestands | -2.991 | -576 |
| Durchschnittliche Anzahl an Mitarbeitern im Konzern | 31 | 39 |

| | 30.06.2017 | 31.12.2016 |
|-----------------------------|------------|------------|
| Immaterielle Vermögenswerte | 2.535 | 2.688 |
| Finanzmittelbestand | 27.120 | 30.111 |
| Eigenkapital | 23.697 | 24.943 |
| Kurzfristiges Fremdkapital | 8.571 | 13.040 |
| Bilanzsumme | 32.268 | 37.983 |

Konzernzwischenlagebericht für das erste Halbjahr 2017

Die Berichtsperiode im Überblick

Februar

PAION AG verkündet erfolgreichen Abschluss einer Bezugsrechtskapitalerhöhung mit einem Bruttoemissionserlös von EUR 5.0 Mio.

März

Dr. Raths scheidet aus dem Vorstand der Gesellschaft aus.

PAION gibt positive Headline-Daten in US-Sicherheitsstudie mit Remimazolam bei Hochrisiko-Koloskopiepatienten bekannt.

Mai

Hauptversammlung wählt Frau Dr. Irina Antonijevic und Herrn Dr. Chris Tanner in den Aufsichtsrat.

Pre-NDS-Meeting (NDS = New Drug Submission; Zulassungsantrag für neues Medikament) des kanadischen Remimazolam-Partners Pharmascience mit der kanadischen Zulassungsbehörde Health Canada

Juni

PAION gibt positive Headline-Daten in US-Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Indikation Kurzsedierung bei Bronchoskopiepatienten bekannt.

Entwicklungsaktivitäten und Ausblick

PAION fokussierte sich im ersten Halbjahr 2017 auf den Abschluss des Phase-III-Entwicklungsprogramms von Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA.

USA

Ende März 2017 wurde der erfolgreiche Rekrutierungsabschluss der zweiten konfirmatorischen Phase-III-Studie für Remimazolam in den USA in der Kurzsedierung bei Bronchoskopiepatienten bekanntgegeben und im Juni 2017 verkündete PAION, dass der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit erreicht wurde. 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 (sog. „rescue medication“)) 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 478,5 Minuten, bis sie nach Verabreichung der letzten Dosis ihren Normalzustand wieder erreicht hatten.

Ebenfalls im ersten Halbjahr 2017 verkündete PAION positive Ergebnisse der US-Sicherheitsstudie mit Remimazolam in ASA-III/IV-Koloskopiepatienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV). 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. Die Studie 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.

Basierend auf den Ergebnissen von präklinischen und Phase-I-Studien sowie in Absprache mit der FDA hat PAION zusätzliche Phase-I-Studien gestartet, um das Missbrauchspotential von Remimazolam genauer beurteilen zu können. Dabei werden zwei Aspekte untersucht: ob Remimazolam in Kombination mit Alkohol unsachgemäß als KO-Droge und ob es missbräuchlich intranasal verwendet werden könnte. Die erste Studie, die

intranasale Verabreichung von Remimazolam „Teil 1“ mit zwölf Probanden, konnte bereits erfolgreich abgeschlossen werden. Derzeit läuft die Studie zur oralen Verabreichung von Remimazolam mit Alkohol bei ca. 40–50 Probanden. Den Abschluss der Untersuchungen zum Missbrauchspotential beim Menschen bildet dann der zweite Teil der intranasalen Verabreichung von Remimazolam. Vor Durchführung dieser Studie sind Interaktionen mit der FDA im vierten Quartal 2017 geplant.

In den USA gelten von der FDA veröffentlichte Arzneimittelklassifikationen gemäß Controlled Substance Act (CSA). Die Arzneimittelklassifikationen ordnen Arzneimittel in Gruppen ein, die auf dem Risiko von Missbrauch beruhen. Midazolam z. B. ist in Gruppe IV eingeordnet. Arzneimittel mit dieser Klassifizierung besitzen ein geringeres Missbrauchspotential im Vergleich zu Substanzen aus der Gruppe III. PAION erwartet, für Remimazolam die gleiche Klassifizierung wie Midazolam zu erhalten.

Vorbehaltlich erfolgreicher Studienergebnisse und abhängig von Interaktionen mit der FDA erwartet PAION den Abschluss des Programms zum Missbrauchspotential beim Menschen Anfang 2018.

Kanada

Im Mai 2017 hatte PAIONs Remimazolam-Lizenzpartner Pendopharm, eine Division der Pharmascience Inc., zusammen mit Teilnehmern von PAION ein Pre-NDS-Meeting mit Health Canada für Remimazolam in der Indikation „Kurzsedierung bei kleinen Eingriffen“. Health Canada ist die verantwortliche Behörde für die Zulassung von Arzneimitteln in Kanada.

Während des Treffens konnten wichtige auf Basis der vorläufigen Begutachtung durch Health Canada aufgekommene Fragen geklärt werden. Health Canada erklärte, dass die nicht-klinischen und klinischen Datenpakete einschließlich der zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Daten zur Untersuchung des Missbrauchspotentials beim Menschen als ausreichend zur Einreichung des Zulassungsantrags angesehen werden.

EU

In Abstimmung mit führenden Meinungsbildnern in der Allgemeinanästhesie führt PAION derzeit eine Phase-I-Studie durch, um die Anzahl der Patienten zu bestimmen, die für eine EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie erforderlich ist. Der Abschluss der Phase-I-Studie wird im vierten Quartal 2017 erwartet.

Japan

Auf Basis des positiven Pre-NDA-Meetings (NDA = New Drug Application; Zulassungsantrag für neues Medikament) mit der japanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte („PMDA“) und der im Februar 2017 durchgeführten Finanzierung hat PAION mit den Arbeiten an der Erstellung eines Marktzulassungsantrags für Remimazolam in Japan begonnen. Das erforderliche Zulassungsdossier wird von einem erfahrenen japanischen Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization; CRO) in enger Abstimmung mit PAION erstellt.

Aktivitäten von Partnern in anderen Regionen

Alle Lizenzpartner unternehmen kontinuierlich Aktivitäten mit dem Fokus auf regulatorischen Interaktionen, die der zukünftigen Einreichung von Marktzulassungsdossiers in den jeweils von ihnen lizenzierten Territorien dienen. PAIONs russischer Remimazolam-Lizenzpartner R-

Pharm hat im August 2017 den Start einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bekanntgegeben.

Finanzüberblick

Im ersten Halbjahr 2017 wurden Umsatzerlöse in Höhe von EUR 4,1 Mio. realisiert, die im Wesentlichen aus der mit Cosmo Pharmaceuticals (Cosmo) im Vorjahr abgeschlossenen US-Lizenzvereinbarung resultieren. Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen beliefen sich auf EUR 9,9 Mio. und haben sich vornehmlich durch niedrigere Kosten für Phase-III-Studien gegenüber dem ersten Halbjahr 2016 um EUR 2,2 Mio. verringert. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen verringerten sich im Vergleich zum ersten Halbjahr 2016 um EUR 1,3 Mio. Insgesamt ist im ersten Halbjahr 2017 ein Periodenfehlbetrag in Höhe von EUR 5,8 Mio. angefallen, im Vergleich zu einem Periodenfehlbetrag in Höhe von EUR 13,2 Mio. im Vorjahreszeitraum.

Der Finanzmittelbestand hat sich im ersten Halbjahr 2017 um insgesamt EUR 3,0 Mio. im Vergleich zum 31. Dezember 2016 verringert und betrug zum 30. Juni 2017 EUR 27,1 Mio. Auf Basis der aktuellen Planung geht PAION davon aus, dass der Finanzmittelbestand PAION in die Lage versetzt, alle verbleibenden Entwicklungsaktivitäten in der Indikation Kurzsedierung in den USA vollständig abzuschließen. Im Anschluss daran erwartet PAION in Abhängigkeit der Erreichung bestimmter regulatorischer Meilensteine in den USA weitere Zahlungen von Cosmo sowie umsatzabhängige Lizenzzahlungen im Falle der Marktzulassung. Sollten Entwicklung, Einreichung des Marktzulassungsantrags und die Marktzulassung planmäßig erfolgen, wird PAION keine weiteren Finanzmittel benötigen, um Remimazolam auf den US-Markt zu bringen. Für die weitere Entwicklung in der EU arbeitet PAION derzeit an der Fortführung des klinischen Entwicklungsprogramms für Remimazolam. Für die Durchführung eines Entwicklungsprogramms in der EU in der Allgemeinanästhesie sind vorbehaltlich weiterer Abstimmungen mit der Zulassungsbehörde (European Medicines Agency; EMA) bis zur Einreichung des Zulassungsantrags zusätzliche Finanzmittel in Höhe von ca. EUR 25 Mio. erforderlich. In einem ersten Schritt wurden im Rahmen einer nach dem Stichtag durchgeführten Kapitalerhöhung bereits Mittel in Höhe von EUR 8 Mio. eingenommen. Der Kassenbestand einschließlich dieser Mittel sowie erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten sichert ohne die Berücksichtigung potentieller Meilensteinzahlungen und ohne die Berücksichtigung potentieller Kosten durch die avisierte Fortsetzung des Phase-III-Entwicklungsprogramms in der EU eine Kassenreichweite bis ins zweite Halbjahr 2019.

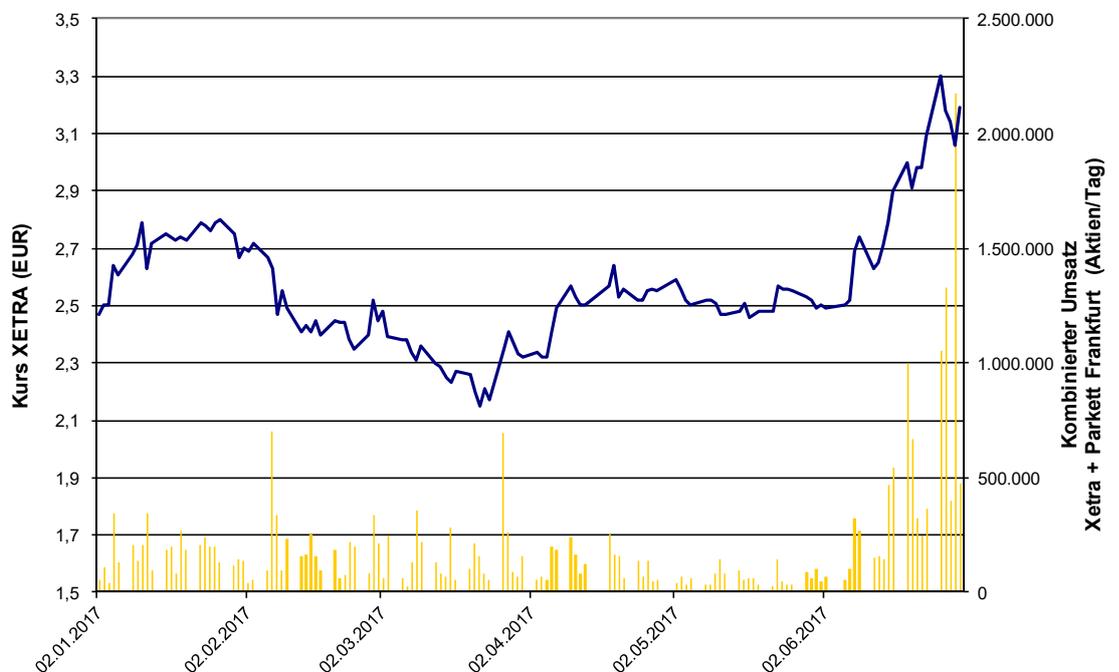
Kapitalmarktumfeld und Entwicklung der PAION-Aktie

Die Entwicklung am deutschen Kapitalmarkt wurde in den ersten sechs Monaten 2017 wesentlich durch die weiter niedrigen Zinsen, das Anleihenkaufprogramm der Europäischen Zentralbank, die US-Geldpolitik sowie durch die neue US-Präsidentschaft beeinflusst. Der DAXsubsector Biotechnology Index und der NASDAQ Biotechnology Index schlossen das erste Halbjahr 2017 mit 14,4 % bzw. 17,1 % im Plus.

Die PAION-Aktie eröffnete das Jahr 2017 mit einem Kurs von EUR 2,47 (Xetra). Der Höchstkurs wurde am 26 Juni 2017 mit EUR 3,30 (Xetra) zum Handelsschluss erreicht. Der Tiefstkurs wurde am 22. März 2017 mit EUR 2,15 (Xetra) markiert. Der Schlusskurs am 30. Juni 2017 lag bei EUR 3,19 (Xetra). Dies entspricht einem Aufschlag von 30 % gegenüber dem Schlusskurs vom 30. Dezember 2016 (EUR 2,45; Xetra).

Das durchschnittliche tägliche Handelsvolumen (Xetra und Parkett Frankfurt) belief sich im ersten Halbjahr 2017 auf 201.580 Aktien (im Gesamtjahr 2016: 233.619 Aktien). Damit wurden 25 Mio. Aktien im ersten Halbjahr 2017 gehandelt (im Gesamtjahr 2016: 49 Mio. Aktien).

Entwicklung des PAION-Aktienkurses und des Volumens (Xetra) im ersten Halbjahr 2017



Überblick über die Forschungs- und Entwicklungstätigkeit

Das Entwicklungsportfolio der PAION-Gruppe besteht im Wesentlichen aus der Leitsubstanz 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 bereits in klinischen Studien bei über 1.500 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.

Remimazolam befindet sich derzeit am Ende der klinischen Entwicklung für Kurzsedierungen in den USA. Nach Abschluss der laufenden Entwicklung ist die Implementierung eines bereits mit der FDA abgestimmten pädiatrischen Entwicklungsplans vorgesehen. Ein vollständiges klinisches Entwicklungsprogramm in der Allgemeinanästhesie wurde in Japan sowie eine Phase-II-Studie in der Allgemeinanästhesie in Europa erfolgreich abgeschlossen. 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 attraktive Indikation.

Remimazolam steht zur Auslizenzierung außerhalb der USA, Kanadas, Chinas, Russlands (GUS), der Türkei, der MENA-Region und Südkoreas weiter zur Verfügung. In diesen Märkten ist die Substanz bereits an Cosmo Pharmaceuticals, Pharmascience (Pendopharm), Yichang Humanwell, R-Pharm, TR-Pharm und Hana Pharm verpartnert.

Markt für Kurzsedierungen (Leitindikation für die USA)

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. Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen durch Koloskopien und eine allgemeine Zunahme der Nachfrage nach Vorsorgeuntersuchungen. Laut iData Research, das auf umfangreiche US-amerikanische Datenbanken zugreift, um historische Trends zu untersuchen, 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 aufgrund der höheren Erstattungsgebühren im Vergleich zu Krankenhäusern ambulant durchgeführt werden.

Regelmäßige endoskopische Untersuchungen 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 Krebspatienten und Kostenträger reduziert. Die Statistiken zeigen, dass die Rate der Darmkrebsdiagnosen in den USA für Personen ab 50 Jahren in den letzten 10 Jahren um 30 % gesunken ist, zum Teil, weil mehr Menschen das empfohlene Screening erhalten. Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebsart und die dritthäufigste Ursache für Krebs Tod bei Männern und Frauen 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 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 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 führt. Für Midazolam sind diese möglichen Nebenwirkungen weniger ausgeprägt und haben insofern 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 der besseren Harmonisierung von Zahlungen und hoher Untersuchungsqualität dienen 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. 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 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.

Markt für Allgemeinanästhesie (Leitindikation für Japan + EU)

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). Basierend auf PAIONs Marktforschung 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 zugrunde liegenden 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.

Eine weitere mögliche und attraktive Indikation könnte die Sedierung auf der Intensivstation sein, die momentan für PAION nicht im Fokus steht. 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.

Klinische Entwicklung

| Plan: Bei Stellung des Zulassungsantrags bei der FDA mehr als 1.500 Probanden/Patienten mit Remimazolam behandelt | |
|---|---|
| Phase-II- und -III-Studien | Phase-I-Studien |
| Kurzsedierung (USA) | |
| Phase IIa Einfachgabe bei Magenspiegelungen (100) | Phase I Einfachgabe in gesunden Probanden (81) |
| Phase IIb Mehrfachgabe bei Darmspiegelung (161) | Phase Ib Mehrfachgabe bei Darmspiegelung bei gesunden Probanden (51) |
| Phase III bei Darmspiegelung (461) | Phase I Pharmakokinetik (Nierenfunktionsstörung) (22) |
| Phase III ASA III/IV bei Darmspiegelung (79) | Phase I Thorough QT-Studie (54) |
| Phase III bei Bronchoskopie (446) | Phase I Untersuchung auf Missbrauchspotential <ul style="list-style-type: none"> • Intravenöse Verabreichung (40) • Orale Bioverfügbarkeit (14) |
| | Phase I Untersuchung auf Missbrauchspotential <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung mit Alkohol (ca. 40–50)* • Intranasale Verabreichung Teil 1 (12) • Intranasale Verabreichung Teil 2 (ca. 16)* |
| Allgemeinanästhesie (Japan) | |
| 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 (ca. 20)* |
| Phase III in der Herzchirurgie (23)** | |
| Sedierung auf der Intensivstation (Japan) | |
| Phase II bei Patienten auf der Intensivstation (49)** | |

Patienten-/Probandenzahlen in Klammern

* Studien noch nicht abgeschlossen

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

Kurzsedierung bei kleinen Eingriffen (Leitindikation USA)

Remimazolam befindet sich derzeit am Ende der klinischen Entwicklung für Kurzsedierungen in den USA. Bisher sind insgesamt sieben Phase-I-, zwei Phase-II- und drei Phase-III-Studien in der Indikation Kurzsedierung durchgeführt worden. 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 kürzlich abgeschlossenen Phase-III-Programm verwendet.

Im März 2015 wurde in den USA die erste Phase-III-Studie gestartet, die Patientenrekrutierung wurde im April 2016 abgeschlossen, und im Juni 2016 verkündete PAION, dass der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit erreicht wurde. 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.

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.

Im Juni 2015 wurde die Studie gestartet, die Patientenrekrutierung wurde im März 2017 abgeschlossen, und im Juni 2017 verkündete PAION, dass der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit erreicht wurde. 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 478,5 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. Im Dezember 2016 wurde der erfolgreiche Rekrutierungsabschluss bekanntgegeben und im März 2017 verkündete PAION positive Ergebnisse der US-Sicherheitsstudie mit Remimazolam in ASA-III/IV-Koloskopiepatienten (American Society of Anesthesiologists-Klassifizierung III–IV). 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. Die Studie 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 gestartet, um das Missbrauchspotential von Remimazolam genauer beurteilen zu können. Dabei werden zwei Aspekte untersucht: ob Remimazolam in Kombination mit Alkohol unsachgemäß als KO-Droge und ob es missbräuchlich intranasal verwendet werden könnte. Die erste Studie, die intranasale Verabreichung von Remimazolam „Teil 1“ mit zwölf Probanden, konnte bereits erfolgreich abgeschlossen werden. Derzeit läuft die Studie zur oralen Verabreichung von Remimazolam mit Alkohol bei ca. 40–50 Probanden. Den Abschluss der Untersuchungen zum Missbrauchspotential beim Menschen bildet dann der zweite Teil der intranasalen Verabreichung von Remimazolam. Vor Durchführung dieser Studie sind Interaktionen mit der FDA im vierten Quartal 2017 geplant.

In den USA gelten von der FDA veröffentlichte Arzneimittelklassifikationen gemäß Controlled Substance Act (CSA). Die Arzneimittelklassifikationen ordnen Arzneimittel in Gruppen ein, die auf dem Risiko von Missbrauch beruhen. Midazolam z. B. ist in Gruppe IV eingeordnet. Arzneimittel mit dieser Klassifizierung besitzen ein geringeres Missbrauchspotential im Vergleich zu Substanzen aus der Gruppe III. PAION erwartet, für Remimazolam die gleiche Klassifizierung wie Midazolam zu erhalten.

Vorbehaltlich erfolgreicher Studienergebnisse und abhängig von Interaktionen mit der FDA erwartet PAION den Abschluss des Programms zum Missbrauchspotential beim Menschen Anfang 2018.

Allgemeinanästhesie (Leitindikation in Japan + EU)

Zum Einsatz von Remimazolam bei der Allgemeinanästhesie wurden insgesamt drei Phase-I- (Japan), zwei Phase-II- (Japan und EU) und zwei Phase-III-Studien (Japan) 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, dass Remimazolam eine hämodynamische Stabilität bewirken könnte; dies wurde klinisch bestätigt.

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.

Basierend auf dem erfolgreichen Abschluss der Phase III in Japan fand im Januar 2016 ein Pre-NDA-Meeting mit der japanischen Zulassungsbehörde PMDA statt. Während des Treffens konnten alle zur Diskussion stehenden offenen Fragen geklärt werden. Die PMDA erklärte, dass die nichtklinischen und klinischen Datenpakete als komplett zur Einreichung des Zulassungsantrags in der Indikation „Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie“ angesehen werden. Das vollständig von PAIONs ehemaligem Partner Ono Pharmaceutical Co., Ltd. (Ono) in Japan durchgeführte klinische Entwicklungsprogramm in der Indikation Allgemeinanästhesie wurde durch die bei PAION verfügbaren umfangreichen, außerhalb Japans gewonnenen Daten vom Herstellungsprozess bis hin zu klinischen und präklinischen Daten ergänzt. Bereits im Oktober 2015 berichtete PAION darüber, dass die japanische Zulassungsbehörde PMDA bestätigt hatte, dass sowohl der von PAION in Europa hergestellte Wirkstoff als auch die Fertigform von Remimazolam den Voraussetzungen für eine Zulassung in Japan entsprechen. PAION arbeitet nun an der Erstellung eines Marktzulassungsantrags für Remimazolam in Japan. Das erforderliche Zulassungsdossier wird von einem erfahrenen japanischen CRO in enger Abstimmung mit PAION erstellt. Ein solches Dossier könnte in bestimmten Märkten als Referenzdossier im Rahmen einer Zulassung dienen. Dies würde das notwendige zusätzliche Investitionsvolumen für Partner in den jeweiligen Märkten je nach regulatorischer Umgebung deutlich reduzieren.

Damit die japanischen Daten für eine Zulassung in Europa verwendet werden können, wurden in der 2014 durchgeführten europäischen 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.

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.

Zwischenzeitlich evaluierte PAION die Möglichkeiten der Weiterentwicklung des klinischen Entwicklungsprogramms von Remimazolam in der EU. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen hält PAION ein Studiendesign analog zu dem in Japan erfolgreich durchgeführten Phase-III-Programm in der Allgemeinanästhesie für sinnvoll. Eine solche Phase-III-Studie würde im Rahmen von Operationen in der Allgemeinen Chirurgie durchgeführt werden. Deshalb wird aufgrund der Abstimmung mit führenden Meinungsbildnern in der Anästhesie derzeit eine Phase-I-Studie durchgeführt, um eine möglichst präzise Fallzahlberechnung für eine Phase-III-Studie mit veränderter Patientenpopulation zu erhalten. In dieser Phase-I-Studie wird die Sedierungstiefe von Remimazolam besonders exakt auf Basis der Hirnaktivität der Probanden gemessen werden, da neben der subjektiv vom behandelnden Anästhesisten erfassten auch eine objektiv bestimmte Sedierungstiefe eine Zulassungsvoraussetzung in der EU ist. Insbesondere soll nachgewiesen werden, dass die Patienten während der Operation ausreichend tief im Vergleich zur Referenzmedikation narkotisiert sind.

Auf Basis der derzeitigen Planung und in Abhängigkeit der notwendigen wissenschaftlichen Beratungsgespräche mit der zuständigen europäischen Regulierungsbehörde EMA sowie der vollständigen Finanzierung wird der Start der neuen europäischen Phase-III-Studie für 2018 erwartet.

Sedierung auf der Intensivstation

In Japan wurde von PAIONs früherem Partner Ono eigenständig eine Phase-II-Studie für die Sedierung auf der Intensivstation initiiert. In vereinzelten Fällen wurden nach längeren Gaben höhere Remimazolam-Plasmaspiegel als erwartet festgestellt, und die explorative Studie wurde 2013 von Ono angehalten. 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 des 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.

Partnering

Remimazolam ist in den USA, Kanada, China, Russland (GUS), der Türkei, der MENA-Region und Südkorea an Cosmo, Pharmascience (Pendopharm), Yichang Humanwell, R-Pharm, TR-Pharm und Hana Pharm verpartnert. Für alle anderen Märkte steht Remimazolam zur Auslizenzierung zur Verfügung.

| Upfront- und Meilensteinzahlungen | | | |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------------|
| | Bisher erhalten | Noch maximal ausstehend | Lizenzgebühr |
| Ono (2007) (Kooperation 2015 beendet) | \$ 8 m | Keine | Keine |
| Yichang Humanwell, China (2012) | € 3 m | € 4 m | 10 % |
| Hana Pharm, S. Korea (2013) | € 1 m | € 2 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 |
| Pendopharm, Kanada (2014) | € 0,4 m* | ca. € 3,8 m | gestaffelter Prozentsatz (ab 15 %) |
| Cosmo, USA (2016) | € 20,0 m** | € 42,5 m | 20–25 %*** |
| Gesamt | € 33,8 m | ca. € 63,8 m | |

* Dieser Betrag bezieht sich auf den im Jahr 2014 als Umsatzerlös ausgewiesenen und im Rahmen der 2014 durchgeführten Privatplatzierung in Höhe von EUR 4 Mio. erhaltenen Aufschlag auf den Aktienkurs.

** 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.

*** Können unter bestimmten Bedingungen angepasst werden, betragen aber mindestens 15 % des Nettoumsatzes.

Im Juni 2016 hat PAION mit Cosmo eine Investitions- sowie eine Lizenzvereinbarung abgeschlossen. Im Rahmen der Investitionsvereinbarung hat Cosmo sich verpflichtet, einen Gesamtbetrag von EUR 10 Mio. in PAION-Aktien zu investieren. Im Juni 2016 wurden im Rahmen einer Kapitalerhöhung mit Ausschluss von Bezugsrechten für Altaktionäre („Privatplatzierung“) EUR 9,6 Mio. investiert und im Februar 2017 im Rahmen einer Bezugsrechtskapitalerhöhung die verbliebenen EUR 0,4 Mio.

Im Rahmen der abgeschlossenen Lizenzvereinbarung hat Cosmo die exklusiven Lizenzrechte für die Entwicklung und Vermarktung von Remimazolam in den USA erhalten und ist verantwortlich für die Marktzulassung sowie den Absatz und Vertrieb von Remimazolam. PAION bleibt weiterhin für das laufende klinische US-Entwicklungsprogramm verantwortlich und trägt bis zu dessen Abschluss alle damit verbundenen Kosten. PAION hat im Gegenzug neben einer bereits erhaltenen Upfrontzahlung in Höhe von EUR 10 Mio. Anspruch auf weitere Zahlungen in Höhe von bis zu EUR 42,5 Mio. in Abhängigkeit der Erreichung bestimmter regulatorischer Meilensteine insgesamt für alle drei Indikationen in

den USA sowie auf gestaffelte Lizenzgebühren ab Vermarktung in Höhe von 20 % bis 25 % der Nettoerlöse (die unter bestimmten Bedingungen angepasst werden können, aber nicht unter 15 % sinken können). Von der erhaltenen Upfrontzahlung wurden EUR 4,3 Mio. in 2016 als Umsatzerlöse erfasst und EUR 5,7 Mio. werden voraussichtlich im Geschäftsjahr 2017 als Umsatzerlöse realisiert werden.

PAION arbeitet gezielt auf eine Entwicklungs- und Marketingzusammenarbeit mit Partnern mit lokalem Know-how oder einem spezifischen therapeutischen Fokus in Bezug auf Remimazolam hin. Solche Kooperationen stellen eine effektive Möglichkeit dar, die Finanzierung und Weiterentwicklung der späten Phase der klinischen Entwicklung von Remimazolam und PAION bei der Vermarktung in internationalen Märkten zu unterstützen, in denen keine eigenen aktiven Vertriebs- und Marketingaktivitäten beabsichtigt sind. PAION erwartet, dass die bestehenden Kooperationspartner die Entwicklung von Remimazolam auf Grundlage der Daten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm in den USA, Japan und Europa fortsetzen. Dadurch kann PAION anschließend mittel- und langfristig zusätzliche Daten und Zahlungen im Rahmen der bestehenden Vereinbarungen erhalten. PAIONs Ziel ist es, an der weltweiten Vermarktung von Remimazolam teilzuhaben und PAION ist dabei gut positioniert, auch weitere Kooperationspartner 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.

Vermögens-, Finanz- und Ertragslage

Ertragslage

| | Q2 2017 | Q2 2016 | H1 2017 | H1 2016 |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| | TEUR | TEUR | TEUR | TEUR |
| Umsatzerlöse | 2.032 | 195 | 4.083 | 198 |
| Bruttoergebnis vom Umsatz | 2.032 | 195 | 4.083 | 198 |
| Forschung und Entwicklung | -5.851 | -5.653 | -9.930 | -12.155 |
| Allgemeine Verwaltung und Vertrieb | -980 | -2.070 | -1.983 | -3.250 |
| Sonstige Erträge (Aufwendungen) | 22 | -145 | 9 | -529 |
| Betriebsaufwand | -6.809 | -7.868 | -11.904 | -15.934 |
| Betriebsergebnis | -4.777 | -7.673 | -7.821 | -15.736 |
| Finanzergebnis | 3 | 6 | 7 | 10 |
| Steuern vom Einkommen und Ertrag | 1.221 | 1.193 | 2.043 | 2.523 |
| Periodenergebnis | -3.553 | -6.474 | -5.771 | -13.203 |

Die **Umsatzerlöse** beliefen sich im Vergleich zu TEUR 198 in der Vorjahresperiode im ersten Halbjahr 2017 auf TEUR 4.083 und resultierten vornehmlich aus der von Cosmo im Vorjahr erhaltenen Upfrontzahlung im Rahmen der 2016 abgeschlossenen Lizenzvereinbarung für Remimazolam.

Die Aufwendungen für **Forschung und Entwicklung** im ersten Halbjahr 2017 beliefen sich auf TEUR 9.930 und betreffen im Wesentlichen das klinische Entwicklungsprogramm für Remimazolam in den USA. Der Rückgang um TEUR 2.225 gegenüber dem Vorjahreszeitraum resultiert vornehmlich aus einerseits niedrigeren Kosten für Phase-III-Studien und andererseits höheren Kosten für Phase-I-Studien.

Die **Aufwendungen für allgemeine Verwaltung und Vertrieb** reduzierten sich im Vergleich zur Vorjahresperiode im ersten Halbjahr 2017 um TEUR 1.267 auf TEUR 1.983. Dabei haben sich die Verwaltungsaufwendungen um TEUR 814 auf TEUR 1.659 und die Vertriebsaufwendungen um TEUR 453 auf TEUR 324 verringert. Die in der Vorjahresperiode höheren Verwaltungsaufwendungen resultierten vornehmlich aus der Vorbereitung potentieller, letztlich nicht durchgeführter Kapitalmaßnahmen, während die in der Vorjahresperiode erfassten Vertriebsaufwendungen wesentliche Anbahnungskosten für Lizenzvereinbarungen enthielten, die im ersten Halbjahr 2017 nicht angefallen sind.

Die **Steuern vom Einkommen und vom Ertrag** im ersten Halbjahr 2017 beliefen sich auf TEUR 2.043 (Vorjahreszeitraum: TEUR 2.523) und betreffen im Wesentlichen die steuerliche Förderung durch Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten durch die britischen Finanzbehörden. Der Rückgang ist vornehmlich auf niedrigere Forschungs- und Entwicklungskosten zurückzuführen.

Der **Periodenfehlbetrag** im ersten Halbjahr 2017 belief sich auf TEUR 5.771 gegenüber einem Periodenfehlbetrag von TEUR 13.203 im Vorjahreszeitraum. Dies entspricht einem Rückgang des Periodenfehlbetrags um TEUR 7.432 gegenüber dem Vorjahreszeitraum, der vornehmlich aus höheren Umsatzerlösen und niedrigeren Aufwendungen für Forschung und Entwicklung im Vergleich zum Vorjahreszeitraum resultiert.

Vermögenslage

| | 30.06.2017 | 31.12.2016 | Veränderung |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | TEUR | TEUR | TEUR |
| Langfristige Vermögenswerte | 2.675 | 2.855 | -180 |
| Kurzfristige Vermögenswerte | 29.593 | 35.128 | -5.535 |
| Aktiva | 32.268 | 37.983 | -5.715 |
| Eigenkapital | 23.697 | 24.943 | -1.246 |
| Kurzfristiges Fremdkapital | 8.571 | 13.040 | -4.469 |
| Passiva | 32.268 | 37.983 | -5.715 |

Die **langfristigen Vermögenswerte** beinhalten im Wesentlichen das Entwicklungsprojekt Remimazolam (TEUR 2.469).

Die **kurzfristigen Vermögenswerte** setzen sich aus dem Finanzmittelbestand (TEUR 27.120) sowie sonstigen Vermögenswerten und Rechnungsabgrenzungsposten (TEUR 2.473) zusammen. Die Abnahme um TEUR 5.535 ist vornehmlich auf den Rückgang des Finanzmittelbestands um TEUR 2.991 sowie den Rückgang des Steuererstattungsanspruchs gegenüber den britischen Finanzbehörden aus der steuerlichen Förderung der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten um TEUR 2.679 zurückzuführen.

Die Verringerung des **Eigenkapitals** um TEUR 1.246 im Vergleich zum 31. Dezember 2016 resultiert im Wesentlichen einerseits aus dem Periodenfehlbetrag des ersten Halbjahres 2017 in Höhe von TEUR 5.771 sowie andererseits aus dem Nettoemissionserlös der im Februar 2017 durchgeführten Bezugsrechtskapitalerhöhung in Höhe von TEUR 4.591. Die Eigenkapitalquote betrug zum 30. Juni 2017 73,4 % (31. Dezember 2016: 65,7 %).

Das **kurzfristige Fremdkapital** verringerte sich vornehmlich aufgrund der Realisierung eines Teils des passiven Rechnungsabgrenzungspostens aus der 2016 von Cosmo erhaltenen Upfrontzahlung als Umsatzerlös um TEUR 4.469 im Vergleich zum 31. Dezember 2016.

Finanzlage

Der **Finanzmittelbestand** hat sich im Vergleich zum 31. Dezember 2016 um TEUR 2.991 auf TEUR 27.120 zum Ende der aktuellen Berichtsperiode verringert. Die Veränderung des Finanzmittelbestands resultiert aus den folgenden Bereichen:

| | H1 2017 TEUR | H1 2016 TEUR |
|---|-----------------|-----------------|
| Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit | -7.634 | -9.606 |
| Cashflow aus der Investitionstätigkeit | -17 | -138 |
| Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit | 4.678 | 9.185 |
| Auswirkungen von Kursänderungen | -18 | -17 |
| Veränderung des Finanzmittelbestands | -2.991 | -576 |

Der **Cashflow aus der laufenden Geschäftstätigkeit** im ersten Halbjahr 2017 belief sich auf TEUR -7.634. Dieser resultiert im Wesentlichen aus dem Periodenfehlbetrag (TEUR 5.771) und der im Juni 2017 erhaltenen Steuerzahlung der britischen Finanzbehörden in Höhe von TEUR 4.597, korrigiert um den aktuellen Steuererstattungsanspruch gegen die britischen Finanzbehörden in Höhe von TEUR 2.044, der noch nicht zahlungswirksam geworden ist.

Der **Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit** in Höhe von TEUR 4.678 im ersten Halbjahr 2017 resultiert im Wesentlichen aus der im Februar 2017 durchgeführten Bezugsrechtskapitalerhöhung (TEUR 4.591).

Personalentwicklung

In den ersten sechs Monaten 2017 beschäftigte PAION durchschnittlich 31 Mitarbeiter (Geschäftsjahr 2016: 36 Mitarbeiter). Zum 30. Juni 2017 beschäftigte PAION insgesamt 33 Mitarbeiter.

Veränderungen im Aufsichtsrat und Vorstand

Herr Dr. Jürgen Raths ist im März 2017 aus dem Vorstand ausgeschieden.

In der ordentlichen Hauptversammlung am 17. Mai 2017 wurden im Zuge der Erweiterung des Aufsichtsrats von drei auf fünf Mitglieder Frau Dr. Dr. Irina Antonijevic und Herr Dr. Chris Tanner in den Aufsichtsrat gewählt.

Risiko- und Chancenbericht

Die wesentlichen Risiken und Chancen der künftigen Entwicklung sind im Konzernlagebericht für das Geschäftsjahr 2016 ausführlich dargestellt und haben sich im ersten Halbjahr 2017 nicht wesentlich verändert.

Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Im Juli 2017 wurde eine Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts für Aktionäre mit einem Bruttoemissionserlöse von EUR 8,0 Mio. erfolgreich abgeschlossen. Durch die Nutzung des Genehmigten Kapitals 2017 in Höhe von EUR 2.824.515,00 wurde das Grundkapital der PAION AG durch die Ausgabe von 2.824.515 neuen Aktien von EUR 58.256.591,00 auf EUR 61.081.106,00 erhöht. Das verbleibende Genehmigte Kapital 2017 beläuft sich nach der Transaktion auf EUR 26.273.543,00.

Zwischen dem Abschlussstichtag, dem 30. Juni 2017, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts haben sich keine weiteren wesentlichen Ereignisse ergeben.

Prognosebericht

Entwicklungs- und Vermarktungsausblick

PAIONs wesentliche Ziele für den Rest des Jahres 2017 sind der Abschluss des laufenden klinischen Entwicklungsprogramms in den USA und die Übergabe an Cosmo. Darüber hinaus führt PAION die Arbeit an der Produktionsentwicklung für Remimazolam fort. Ferner wird PAION die Arbeiten an einem Zulassungsdossier für den japanischen Markt in der Allgemeinanästhesie weiterführen. Zur Vorbereitung des EU-Phase-III-Entwicklungsprogramms in der Allgemeinanästhesie sollen erforderliche Beratungsgespräche mit der Zulassungsbehörde durchgeführt werden. PAION erwartet, dass die anderen regionalen Remimazolam-Kooperationspartner ihre Entwicklungsaktivitäten fortführen.

In den USA fokussiert PAION wesentliche Ressourcen auf die Erreichung des geplanten Abschlusses des klinischen Entwicklungsprogramms. Dabei erfolgen weiterhin regelmäßige Interaktionen mit der FDA, um sicherzustellen, dass alle aus Sicht der Zulassungsbehörde relevanten Daten erhoben worden sind. Danach erfolgt eine integrierte „Overall“-Analyse aller klinischen Studien mit Remimazolam. Vorbehaltlich des erfolgreichen Abschlusses des klinischen Entwicklungsprogramms einschließlich der Fertigstellung aller Analysen und Berichte könnte im Anschluss nach Fertigstellung des Marktzulassungsdossiers die Einreichung des Marktzulassungsantrags in den USA erfolgen. Üblicherweise findet vor Einreichung ein Pre-NDA-Meeting mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA statt, das Cosmo derzeit kurz vor der Einreichung des Marktzulassungsantrags plant. Derzeit laufen zusammen mit Cosmo sowie wichtigen US-amerikanischen klinischen Meinungsbildnern und regulatorischen Experten die hierzu notwendigen Abstimmungen und Vorbereitungsarbeiten. Die Einreichung des Zulassungsantrags wird unter Verantwortung von Cosmo erfolgen. Cosmo erwartet derzeit die Einreichung des Zulassungsantrags im zweiten Halbjahr 2018.

Für die EU beabsichtigt PAION die Weiterentwicklung des klinischen Entwicklungsprogramms von Remimazolam mit einem Studiendesign analog zu dem in Japan

erfolgreich durchgeführten Phase-III-Programm in der Allgemeinanästhesie. Die Sicherstellung der Finanzierung, die Durchführung der vorbereitenden Phase-I-Studie und die notwendigen wissenschaftlichen Beratungsgespräche mit der zuständigen europäischen Regulierungsbehörde EMA zur Festlegung des neuen europäischen Phase-III-Programms sind Voraussetzung für einen Studienstart in 2018.

In Japan bereitet PAION auf Basis des positiven Pre-NDA-Meetings mit der japanischen Zulassungsbehörde PMDA Anfang 2016 und der im Februar 2017 durchgeführten Finanzierung nun ein Marktzulassungsdossier für Remimazolam vor. Damit sind wichtige Voraussetzungen geschaffen, um parallel die Partnering-Gespräche mit potentiellen Lizenznehmern fortzuführen, mit dem Ziel, während des Erstellungsprozesses für das Marktzulassungsdossier oder im Anschluss daran den japanischen Markt zu verpartnern. Die Arbeiten an der Erstellung des Marktzulassungsdossiers umfassen unter anderem auch die dafür notwendige Validierung der Produktion im Marktmaßstab für den japanischen Markt. Ein japanisches Zulassungsdossier könnte in bestimmten Märkten als Referenzdossier für eine Marktzulassung genutzt werden. Dies würde das notwendige zusätzliche Investitionsvolumen für Partner in den jeweiligen Märkten je nach regulatorischer Umgebung deutlich reduzieren. Vorbehaltlich weiterer Abstimmungen mit der Zulassungsbehörde ist mit der Einreichung eines Zulassungsantrags in Japan Mitte 2018 zu rechnen.

Finanzausblick

2017 erwartet PAION Umsatzerlöse in Höhe von ca. EUR 5,8 Mio. Diese resultieren im Wesentlichen aus der im Juli 2016 von Cosmo im Rahmen des US-Lizenzvertrags für Remimazolam erhaltenen Upfrontzahlung in Höhe von EUR 10 Mio., von der im Vorjahr bereits EUR 4,3 Mio. als Umsatzerlöse realisiert wurden. Die verbleibenden EUR 5,7 Mio. der Upfrontzahlung werden in Abhängigkeit bestimmter Entwicklungsfortschritte voraussichtlich im Jahr 2017 als Umsatzerlöse ausgewiesen werden. In der dem Finanzausblick zugrundeliegenden Finanzplanung sind keine weiteren Lizenzvereinbarungen oder Meilensteinzahlungen aus den bestehenden Lizenzverträgen im Geschäftsjahr 2017 enthalten.

Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen werden aufgrund der fortwährenden Investitionen in die Entwicklung von Remimazolam zwischen ca. EUR 18 Mio. und EUR 20 Mio. betragen, abhängig vom Fortschritt der Entwicklung. Steuergutschriften auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten aufgrund der steuerlichen Förderung durch die britischen Finanzbehörden werden zu einem Steuerertrag von ca. EUR 4 Mio. führen. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen werden sich auf ca. EUR 4 Mio. belaufen. Es wird ein Jahresfehlbetrag zwischen ca. EUR 12 Mio. und ca. EUR 14 Mio. erwartet, eine Verringerung gegenüber dem Vorjahr (2016: EUR 20,1 Mio.).

Wesentliche Annahme für den Ausblick ist, dass die Entwicklungsaktivitäten in den USA wie erwartet fortschreiten. Anderenfalls würden sich Kostenblöcke ins Jahr 2018 verschieben. Ferner liegt den Kostenplanungen der derzeitige Stand der Gespräche mit der Zulassungsbehörde FDA zu Grunde. Durch zusätzliche Anforderungen der FDA könnten höhere Kosten als geplant anfallen und sich der Zulassungstermin verschieben.

Auf Basis der aktuellen Planung geht PAION davon aus, dass der Finanzmittelbestand von EUR 27,1 Mio. zum 30. Juni 2017 PAION in die Lage versetzt, alle verbleibenden Entwicklungsaktivitäten in der Indikation Kurzsedierung in den USA vollständig abzuschließen. Im Anschluss daran erwartet PAION in Abhängigkeit der

Erreichung bestimmter regulatorischer Meilensteine in den USA weitere Zahlungen von Cosmo sowie umsatzabhängige Lizenzzahlungen im Falle der Marktzulassung. Sollten Entwicklung, Einreichung des Marktzulassungsantrags und die Marktzulassung planmäßig erfolgen, wird PAION keine weiteren Finanzmittel benötigen, um Remimazolam auf den US-Markt zu bringen. Für die weitere Entwicklung in der EU arbeitet PAION derzeit an der Fortführung des klinischen Entwicklungsprogramms für Remimazolam. Für die Durchführung eines Entwicklungsprogramms in der EU sind vorbehaltlich weiterer Abstimmungen mit der Zulassungsbehörde bis zur Einreichung des Zulassungsantrags Finanzmittel in Höhe von ca. EUR 25 Mio. erforderlich. In einem ersten Schritt wurden im Rahmen einer nach dem Stichtag durchgeführten Kapitalerhöhung bereits Mittel in Höhe von EUR 8 Mio. eingenommen. Der Kassenbestand einschließlich dieser Mittel sowie erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten sichert ohne die Berücksichtigung potentieller Meilensteinzahlungen und ohne die Berücksichtigung potentieller Kosten durch die avisierte Fortsetzung des Phase-III-Entwicklungsprogramms in der EU eine Kassenreichweite bis ins zweite Halbjahr 2019.

Aachen, 09. August 2017
PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Abdelghani Omari

Verkürzter Konzernzwischenabschluss

Konzernbilanz

| AKTIVA | 30. Juni 2017 EUR | 31. Dez. 2016 EUR |
|---|----------------------|----------------------|
| Langfristige Vermögenswerte | | |
| Immaterielle Vermögenswerte | 2.534.847,81 | 2.687.855,47 |
| Sachanlagen | 140.464,13 | 167.210,31 |
| Übrige Vermögenswerte | 13,98 | 14,04 |
| | 2.675.325,92 | 2.855.079,82 |
| Kurzfristige Vermögenswerte | | |
| Aktiver Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte | 2.472.891,60 | 5.017.115,86 |
| Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente | 27.120.392,05 | 30.111.355,87 |
| | 29.593.283,65 | 35.128.471,73 |
| Gesamtvermögen | 32.268.609,57 | 37.983.551,55 |

| PASSIVA | 30. Juni 2017 | 31. Dez. 2016 |
|--|----------------------|----------------------|
| | EUR | EUR |
| Eigenkapital | | |
| Gezeichnetes Kapital | 58.256.591,00 | 55.757.094,00 |
| Kapitalrücklage | 130.785.776,74 | 128.548.802,57 |
| Rücklage aus Währungsumrechnung | -552.132,57 | -340.777,37 |
| Verlustvortrag | -159.021.995,85 | -138.904.359,04 |
| Periodenergebnis | -5.770.931,95 | -20.117.636,81 |
| | 23.697.307,37 | 24.943.123,35 |
| Kurzfristiges Fremdkapital | | |
| Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen | 6.200.068,92 | 6.352.616,12 |
| Rückstellungen | 441.957,24 | 554.962,54 |
| Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten | 279.144,24 | 358.814,11 |
| Passiver Rechnungsabgrenzungsposten | 1.650.131,80 | 5.774.035,43 |
| | 8.571.302,20 | 13.040.428,20 |
| | | |
| Eigen- und Fremdkapital | 32.268.609,57 | 37.983.551,55 |

Konzerngesamtergebnisrechnung

| EUR | 1. April – 30. Juni 2017 | 1. April – 30. Juni 2016 | 1. Januar – 30. Juni 2017 | 1. Januar – 30. Juni 2016 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Umsatzerlöse | 2.031.955,50 | 195.085,39 | 4.082.785,14 | 197.863,17 |
| Bruttoergebnis vom Umsatz | 2.031.955,50 | 195.085,39 | 4.082.785,14 | 197.863,17 |
| Forschungs- und Entwicklungskosten | -5.851.292,97 | -5.652.857,07 | -9.930.304,60 | -12.155.291,14 |
| Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebskosten | -979.822,20 | -2.069.883,67 | -1.982.800,39 | -3.249.763,62 |
| Sonstige Erträge (Aufwendungen), saldiert | 22.840,97 | -145.610,05 | 9.621,05 | -529.171,77 |
| Betriebsaufwand | -6.808.274,20 | -7.868.350,79 | -11.903.483,94 | -15.934.226,53 |
| Betriebsergebnis | -4.776.318,70 | -7.673.265,40 | -7.820.698,80 | -15.736.363,36 |
| Finanzertrag | 2.645,02 | 5.968,39 | 7.026,90 | 10.171,70 |
| Finanzergebnis | 2.645,02 | 5.968,39 | 7.026,90 | 10.171,70 |
| Periodenergebnis vor Steuern | -4.773.673,68 | -7.667.297,01 | -7.813.671,90 | -15.726.191,66 |
| Steuern vom Einkommen und vom Ertrag | 1.220.982,10 | 1.193.288,36 | 2.042.739,95 | 2.522.932,82 |
| Periodenergebnis | -3.552.691,58 | -6.474.008,65 | -5.770.931,95 | -13.203.258,84 |
| davon auf andere Gesellschafter entfallend | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend | -3.552.691,58 | -6.474.008,65 | -5.770.931,95 | -13.203.258,84 |
| Währungsumrechnungsdifferenzen | -197.330,36 | 76.521,45 | -211.355,20 | -281.879,42 |
| Veränderung der im Eigenkapital erfassten Beträge, die unter bestimmten Bedingungen in den Gewinn oder Verlust umgegliedert werden | -197.330,36 | 76.521,45 | -211.355,20 | -281.879,42 |
| Erfolgsneutral erfasste Veränderungen | -197.330,36 | 76.521,45 | -211.355,20 | -281.879,42 |
| Gesamtergebnis | -3.750.021,94 | -6.397.487,20 | -5.982.287,15 | -13.485.138,26 |
| davon auf andere Gesellschafter entfallend | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend | -3.750.021,94 | -6.397.487,20 | -5.982.287,15 | -13.485.138,26 |
| Ergebnis je Anteil (nicht verwässert) | -0,06 | -0,13 | -0,10 | -0,26 |
| Ergebnis je Anteil (verwässert) | -0,06 | -0,13 | -0,10 | -0,26 |

Konzernkapitalflussrechnung

| EUR | 1. Januar – 30. Juni 2017 | 1. Januar – 30. Juni 2016 |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit: | | |
| Periodenergebnis | -5.770.931,95 | -13.203.258,84 |
| Überleitung vom Periodenergebnis zum Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit | | |
| Steueraufwendungen und –erträge | -2.042.739,95 | -2.522.932,82 |
| Abschreibungen und zahlungsunwirksame Änderungen des Anlagevermögens | 195.932,29 | 524.963,85 |
| Gewinn/Verlust aus Anlagenabgängen | 1.167,78 | 0,00 |
| Zinsaufwendungen und –erträge | -7.026,90 | -10.171,70 |
| Auflösung des passiven Rechnungsabgrenzungspostens | -3.870.104,47 | -21.845,85 |
| Aufwendungen aus Optionsplänen | 58.520,87 | 97.988,16 |
| Veränderungen des Vermögens und der Schulden, die nicht der Investitions- oder Finanzierungstätigkeit zuzuordnen sind: | | |
| Forderungen aus Lieferungen und Leistungen | 0,00 | -503.667,69 |
| Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte | -10.866,64 | 1.453.576,51 |
| Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen | -152.547,21 | -1.106.783,50 |
| Rückstellungen | -94.507,89 | 275.901,85 |
| Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten | -79.669,87 | 9.815,34 |
| Passiver Rechnungsabgrenzungsposten | -253.799,16 | -1.017,32 |
| Nicht zahlungswirksamer Währungsgewinn/-verlust | -194.136,44 | -138.902,90 |
| | -12.220.709,54 | -15.146.334,91 |
| Gezahlte Ertragsteuern | -19.696,15 | 0,00 |
| Erhaltene Steuerzahlungen | 4.596.583,91 | 5.529.216,50 |
| Erhaltene Zinsen | 9.472,62 | 10.832,12 |
| Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit | -7.634.349,16 | -9.606.286,29 |
| Cashflow aus der Investitionstätigkeit: | | |
| Auszahlungen für Investitionen in das immaterielle Anlagevermögen und Sachanlagevermögen | -17.346,17 | -137.526,07 |
| Cashflow aus der Investitionstätigkeit | -17.346,17 | -137.526,07 |
| Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit: | | |
| Kapitalerhöhung | 2.499.497,00 | 5.077.154,00 |
| Einzahlungen in die Kapitalrücklage | 2.587.574,29 | 4.582.413,82 |
| Auszahlungen für Kapitalbeschaffungskosten | -409.120,99 | -474.376,64 |
| Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit | 4.677.950,30 | 9.185.191,18 |
| Zahlungswirksame Veränderungen des Finanzmittelbestands | -2.973.745,03 | -558.621,18 |
| Auswirkungen von Kursveränderungen auf die Zahlungsmittel | -17.218,79 | -17.597,73 |
| Finanzmittelbestand am Anfang des Geschäftsjahres | 30.111.355,87 | 32.679.797,20 |
| Finanzmittelbestand am Ende der Periode | 27.120.392,05 | 32.103.578,29 |
| Zusammensetzung des Finanzmittelbestands am Ende der Periode: | | |
| Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente | 27.120.392,05 | 32.103.578,29 |

Konzerneigenkapitalspiegel

| EUR | Gezeichnetes Kapital | Kapitalrücklage | Rücklage aus Währungs- umrechnung | Verlustvortrag | Eigenkapital |
|---|-------------------------|-----------------|---|-----------------|----------------|
| 31. Dezember 2015 | 50.659.440,00 | 124.236.225,22 | -429.475,43 | -138.904.359,04 | 35.561.830,75 |
| Gesamtergebnis | 0,00 | 0,00 | -281.879,42 | -13.203.258,84 | -13.485.138,26 |
| Ausgabe von Aktien | 5.077.154,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 5.077.154,00 |
| Einstellungen in die Kapitalrücklage | 0,00 | 4.582.413,82 | 0,00 | 0,00 | 4.582.413,82 |
| Kapitalbeschaffungskosten | 0,00 | -474.376,64 | 0,00 | 0,00 | -474.376,64 |
| Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen | 0,00 | 97.988,16 | 0,00 | 0,00 | 97.988,16 |
| 30. Juni 2016 | 55.736.594,00 | 128.442.250,56 | -711.354,85 | -152.107.617,88 | 31.359.871,83 |
| Gesamtergebnis | 0,00 | 0,00 | 370.577,48 | -6.914.377,97 | -6.543.800,49 |
| Ausgabe von Aktien | 20.500,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 20.500,00 |
| Einstellungen in die Kapitalrücklage | 0,00 | 7.070,00 | 0,00 | 0,00 | 7.070,00 |
| Kapitalbeschaffungskosten | 0,00 | -895,30 | 0,00 | 0,00 | -895,30 |
| Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen | 0,00 | 100.377,31 | 0,00 | 0,00 | 100.377,31 |
| 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 | -211.355,20 | -5.770.931,95 | -5.982.287,15 |
| Ausgabe von Aktien | 2.499.497,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 2.499.497,00 |
| Einstellungen in die Kapitalrücklage | 0,00 | 2.587.574,29 | 0,00 | 0,00 | 2.587.574,29 |
| Kapitalbeschaffungskosten | 0,00 | -409.120,99 | 0,00 | 0,00 | -409.120,99 |
| Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen | 0,00 | 58.520,87 | 0,00 | 0,00 | 58.520,87 |
| 30. Juni 2017 | 58.256.591,00 | 130.785.776,74 | -552.132,57 | -164.792.927,80 | 23.697.307,37 |

Ausgewählte Anhangsangaben zum Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2017

Allgemeine Angaben

Der Halbjahresfinanzbericht der PAION AG enthält nach den Vorschriften der §§ 37w Abs. 2 Wertpapierhandelsgesetz (WpHG) in Verbindung mit § 37y 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
- PAION, Inc., Delaware/USA
- TheraSci Limited, Cambridge/UK

Es ist geplant, die PAION, Inc. im Laufe des Geschäftsjahres 2017 aufzulösen.

Grundlagen der Rechnungslegung

Der Konzernzwischenabschluss wurde gemäß § 315a 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 2016 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 2014–2016 „Jährliche Verbesserungen an den IFRS – Zyklus 2014–2016“: Änderungen an IFRS 12 „Angaben zu Beteiligungen an anderen Unternehmen“
- Änderungen an IAS 12 „Ertragsteuern“
- Änderungen an IAS 7 „Kapitalflussrechnungen“

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

Die Regelungen des IAS 34 „Zwischenberichterstattung“ wurden angewandt. Der Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2017 ist im Zusammenhang mit dem Konzernabschluss zum 31. Dezember 2016 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 für die US-amerikanische Gesellschaft PAION, Inc. der US-Dollar; die funktionale Währung für die in UK ansässigen Gesellschaften ist 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 in Euro umgerechnet. Hierzu zählen auch jegliche im Zusammenhang mit dem Erwerb eines ausländischen Unternehmens entstehenden Geschäft- 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.

Eigenkapital

Am 7. Februar 2017 hat der Vorstand mit Zustimmung des Aufsichtsrats beschlossen, im Rahmen der erteilten Ermachtung der Hauptversammlung 2.439.023 auf den Inhaber lautende Stückaktien gegen Bareinlage unter Gewährung eines Bezugsrechts für Altaktionäre zu einem Bezugspreis von EUR 2,05 auszugeben. Die Altaktionäre konnten in einem Bezugsverhältnis von 23:1 in der Bezugsfrist vom 10. Februar 2017 bis zum 27. Februar 2017 die neuen Aktien zeichnen. Ein US-amerikanischer Investor hatte sich verpflichtet, die nicht von Altaktionären oder anderen Investoren im Rahmen des Bezugsangebots gezeichneten Aktien zum Bezugspreis zu erwerben. Mit Abschluss der Kapitalmanahme wurde das Grundkapital der Gesellschaft durch Ausgabe von 2.439.023 neuen Aktien von EUR 55.757.094,00 um EUR 2.439.023,00 auf EUR 58.196.117,00 erhöhet. Die Kapitalerhöhung mit einem Bruttoemissionserlös von EUR 4,99 Mio. wurde am 1. März im Handelsregister eingetragen. Das Genehmigte Kapital 2015 verringerte sich durch diese Kapitalmanahme auf EUR 17.817.753,00.

Aktioptionen

Am 29. Juni 2017 hat der Vorstand beschlossen, 231.000 Aktioptionen aus dem Aktioptionsprogramm 2016 auszugeben. Die Ausgabe der Aktioptionen erfolgte am 29. Juli 2017.

Im Zusammenhang mit den in den Jahren 2015 und 2016 im Rahmen des Aktioptionsprogramms 2014 ausgegebenen Aktioptionen wurde im ersten Halbjahr 2017 ein Personalaufwand in Hohede von TEUR 59 erfasst.

Im ersten Halbjahr 2017 wurden 60.474 Aktioptionen aus dem Aktioptionsprogramm 2008 ausgeubt, die zu einem Mittelzufluss von TEUR 87 führten. Die Eintragung ins Handelsregister ist noch nicht erfolgt.

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 2017 als auch zum 31. Dezember 2016 jeweils identisch zum Buchwert.

| in TEUR | Buchwert | | Beizulegender Zeitwert | | |
|--|---------------|---------------|------------------------|---------------|--------|
| | 30. Juni 2017 | 31. Dez. 2016 | 30. Juni 2017 | 31. Dez. 2016 | |
| Finanzielle Vermögenswerte | | | | | |
| Zahlungsmittel u. Zahlungsmitteläquivalente | (1) | 27.120 | 30.111 | 27.120 | 30.111 |
| Sonstige Vermögensgegenstände | (1) | 1 | 3 | 1 | 3 |
| Finanzielle Verbindlichkeiten | | | | | |
| Rückstellungen | (2),(3) | 442 | 537 | 442 | 537 |
| Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen | (2),(3) | 6.200 | 6.353 | 6.200 | 6.353 |
| Sonstige Verbindlichkeiten | (2),(3) | 196 | 165 | 196 | 165 |

Bewertungskategorie nach IAS 39:

- (1) Kredite und Forderungen
- (2) Zu fortgeführten Anschaffungskosten bilanzierte Verbindlichkeiten
- (3) Führen zu Zahlungsmittelabflüssen

Die Ermittlung der beizulegenden Zeitwerte für diese Finanzinstrumente erfolgte auf Basis nicht beobachtbarer Inputfaktoren (Inputfaktoren auf Stufe 3 nach IFRS 13). Im ersten Halbjahr 2017 haben keine Wechsel zwischen den Hierarchiestufen stattgefunden.

Beziehungen zu nahestehenden Personen

Die Beziehungen zu nahestehenden Personen haben sich im Vergleich zum Konzernabschluss zum 31. Dezember 2016 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, 09. August 2017

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Abdelghani Omari

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 2017 bis zum 30. Juni 2017, die Bestandteile des Halbjahresfinanzberichts nach § 37w 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 Konzernzwischenabschluss 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 unter ergänzender Beachtung des International Standard on Review Engagements "Review of Interim Financial Information Performed by the Independent Auditor of the Entity" (ISRE 2410) 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, 9. August 2017

Ernst & Young GmbH

Wirtschaftsprüfungsgesellschaft

Gockel

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 2017 | GJ 2016 |
|------------|---------|---------|
|------------|---------|---------|

| | | |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Aktienanzahl zum Stichtag | 58.256.591 | 55.757.094 |
| Durchschnittliches tägliches Handelsvolumen (Xetra, FSE) | 201.580 | 194.107 |
| Jahreshöchstkurs (Schlusskurs Xetra) | EUR 3,30 (26.06.2017) | EUR 2,95 (17.10.2016) |
| Jahrestiefstkurs (Schlusskurs Xetra) | EUR 2,15 (22.03.2017) | EUR 1,08 (11.02.2016) |
| Aktienkurs am Stichtag | EUR 3,19 | EUR 2,45 |
| Marktkapitalisierung am Stichtag (Xetra) | EUR 186 Mio. | EUR 137 Mio. |

Finanzkalender

| | |
|-------------------|---|
| 16. März 2017 | Bekanntgabe der Finanzergebnisse 2016 |
| 10. Mai 2017 | Bekanntgabe der Zahlen für das erste Quartal 2017 |
| 17. Mai 2017 | Ordentliche Hauptversammlung, Aachen |
| 09. August 2017 | Bekanntgabe der Zahlen für das zweite Quartal 2017 und der Halbjahreszahlen 2017 |
| 08. November 2017 | Bekanntgabe der Zahlen für das dritte Quartal 2017 und der Neunmonatszahlen 2017 |

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