

PAION HI#2018

Konzernfinanzbericht über das erste Halbjahr 2018

Inhalt

Konzernzwischenlagebericht für das erste Halbjahr 2018	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
Personalentwicklung	22
Veränderungen im Aufsichtsrat und Vorstand	22
Risiko- und Chancenbericht	23
Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag	23
Prognosebericht	23
Verkürzter Konzernzwischenabschluss	25
Konzernbilanz	25
Konzerngesamtergebnisrechnung	27
Konzernkapitalflussrechnung	28
Konzerneigenkapitalspiegel	29
Ausgewählte Anhangsangaben zum Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2018	30
Bescheinigung nach prüferischer Durchsicht	34
Angaben zur PAION-Aktie	35
Finanzkalender	35

01.01.
30.06.
2018

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 hat. Außerhalb der USA hat sich PAION bis dato auf die Entwicklung von Remimazolam in der Indikation Allgemeinanästhesie konzentriert. Ein vollständiges klinisches Entwicklungsprogramm in der Allgemeinanästhesie wurde in Japan abgeschlossen. In der EU hat PAION eine Phase-III-Studie im Juli 2018 gestartet. 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 2018	Q2 2017	H1 2018	H1 2017
Umsatzerlöse	260	2.032	517	4.083
Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen	-3.184	-5.851	-6.544	-9.930
Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen	-966	-980	-1.761	-1.983
Periodenergebnis	-3.118	-3.553	-6.243	-5.771
Periodenergebnis je Aktie (in EUR), nicht verwässert	-0,05	-0,06	-0,10	-0,10
Periodenergebnis je Aktie (in EUR), verwässert	-0,05	-0,06	-0,10	-0,10

	H1 2018	H1 2017
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	-6.626	-7.634
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-12	-17
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	5.067	4.678
Veränderung des Finanzmittelbestands	-1.572	-2.991
Durchschnittliche Anzahl an Mitarbeitern im Konzern	38	31

	30.06.2018	31.12.2017
Immaterielle Vermögenswerte	2.340	2.415
Finanzmittelbestand	23.267	24.839
Eigenkapital	24.192	25.229
Kurzfristiges Fremdkapital	7.232	6.656
Bilanzsumme	31.424	31.885

Konzernzwischenlagebericht für das erste Halbjahr 2018

Die Berichtsperiode im Überblick

März

PAIONs Lizenzpartner Hana Pharm startet eine Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie in Südkorea

Mai

PAIONs Lizenzpartner R-Pharm schließt Patientenrekrutierung in Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie in Russland erfolgreich ab

Juni

PAION nimmt Bruttoerlöse in Höhe von 5,2 Millionen Euro aus Privatplatzierung ein

Entwicklungsaktivitäten und Ausblick

USA

Nach dem erfolgreichen Abschluss des klinischen Entwicklungsprogramms für Remimazolam in der Kurzsedierung in den USA in 2017 fokussierte sich PAION im ersten Halbjahr 2018 intensiv auf die Arbeit an der Fertigstellung der notwendigen Datenpakete und Unterlagen, damit der US-Lizenzpartner Cosmo Pharmaceuticals (Cosmo) das Zulassungsdossier erstellen und wie geplant den Zulassungsantrag in den USA im vierten Quartal 2018/ersten Quartal 2019 einreichen kann.

EU

Im Juli 2018 hat PAION eine klinische Phase-III-Studie in der EU mit Remimazolam für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie gestartet.

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

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

Die Studie wurde in Absprache mit führenden europäischen Meinungsbildnern in der Allgemeinanästhesie entwickelt. Auf Basis der im Januar 2018 erfolgten wissenschaftlichen Konsultation mit der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) geht PAION davon aus, dass eine positive Phase-III-Studie zusammen mit den früheren schon

in Europa und Japan durchgeführten klinischen Studien für die Einreichung eines Zulassungsantrags in der Indikation Allgemeinanästhesie in der EU ausreichend sein sollte.

Aktivitäten von Partnern in anderen Märkten

PAIONs Lizenzpartner erweitern die Datenbasis mit klinischen Studien und bereiten durch regulatorische Interaktionen die zukünftigen Einreichungen von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam in den jeweils von ihnen lizenzierten Territorien vor.

PAIONs russischer Lizenzpartner R-Pharm hat im Mai 2018 den Abschluss der Patientenrekrutierung einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in Russland in der Indikation Allgemeinanästhesie bekanntgegeben. R-Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags aktuell Ende 2018.

Im Dezember 2017 hat PAION mit Mundipharma eine Lizenzvereinbarung für Remimazolam in Japan abgeschlossen. Auf Basis des positiven Pre-NDA-Meetings (NDA = New Drug Application; Zulassungsantrag für neues Medikament) mit der japanischen Zulassungsbehörde hatte PAION mit Vorbereitungen für einen Marktzulassungsantrag für Remimazolam begonnen. Mundipharma hat diese Aufgaben mit der Unterstützung von PAION übernommen und plant die Einreichung eines Zulassungsantrags für 2018.

PAIONs südkoreanischer Lizenzpartner Hana Pharm hat im März 2018 eine Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie in Südkorea gestartet. Mit dem Abschluss der Studie wird 2018 gerechnet.

Das aktuelle Entwicklungsprogramm von PAIONs chinesischem Lizenzpartner Yichang Humanwell mit Remimazolam umfasst unter anderem eine Phase-II-Studie in der Allgemeinanästhesie und eine Phase-III-Studie in der Kurzsedierung in China.

Finanzierungsaktivitäten

Im Juni 2018 hat PAION Bruttoerlöse in Höhe von EUR 5,2 Mio. aus einer Kapitalerhöhung unter Ausschluss des Bezugsrechts eingenommen. PAION wird den Erlös der Transaktion zur Vorbereitung der notwendigen Arbeiten für die Einreichung des Marktzulassungsdossiers von Remimazolam in der EU nutzen.

Finanzüberblick

Im ersten Halbjahr 2018 wurden Umsatzerlöse in Höhe von EUR 0,5 Mio. (Vorjahresperiode: EUR 4,1 Mio.) realisiert, die im Wesentlichen aus der mit Mundipharma im Vorjahr abgeschlossenen Remimazolam-Lizenzvereinbarung für Japan resultieren. Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen beliefen sich auf EUR 6,5 Mio. und haben sich vornehmlich durch niedrigere Kosten für Phase-III- und Phase-I-Studien gegenüber dem ersten Halbjahr 2017 um EUR 3,4 Mio. verringert. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen verringerten sich im Vergleich zum ersten Halbjahr 2017 um EUR 0,2 Mio. Insgesamt ist im ersten Halbjahr 2018 ein Periodenfehlbetrag in Höhe von EUR 6,2 Mio. angefallen, im Vergleich zu einem Periodenfehlbetrag in Höhe von EUR 5,8 Mio. im Vorjahreszeitraum.

Der Finanzmittelbestand hat sich im ersten Halbjahr 2018 um insgesamt EUR 1,6 Mio. im Vergleich zum 31. Dezember 2017 verringert und betrug zum 30. Juni 2018 EUR 23,3 Mio. Auf Basis der aktuellen Planung geht PAION davon aus, dass der Finanzmittelbestand PAION in die Lage versetzt, alle Aktivitäten zur Vorbereitung des Zulassungsantrags in der Indikation Kurzsedierung in den USA vollständig abzuschließen. PAION erwartet in Abhängigkeit der Erreichung bestimmter regulatorischer Meilensteine in

den Lizenzgebieten weitere Zahlungen von seinen Lizenzpartnern sowie umsatzabhängige Lizenzzahlungen im Falle der Marktzulassung.

Für die laufende EU-Phase-III-Studie sind aus heutiger Sicht keine weiteren Finanzmittel mehr notwendig. Der Kassenbestand einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten sichert inklusive potentieller erwarteter Meilensteinzahlungen in Zusammenhang mit der Einreichung der Zulassungsanträge in den USA und Japan und unter Berücksichtigung der aktuellen Kostenplanung die Durchführung der Phase-III-Studie in der EU. Damit ist eine Liquiditätsreichweite bis Ende 2019 gewährleistet. Bis zur Einreichung des Marktzulassungsdossiers für die EU werden nach derzeitiger Planung weitere Finanzmittel in Höhe von ca. EUR 10 Mio. benötigt. Dieser Finanzmittelbedarf könnte teilweise durch weitere mögliche Meilensteinzahlungen aus den bestehenden Lizenzverträgen gedeckt werden.

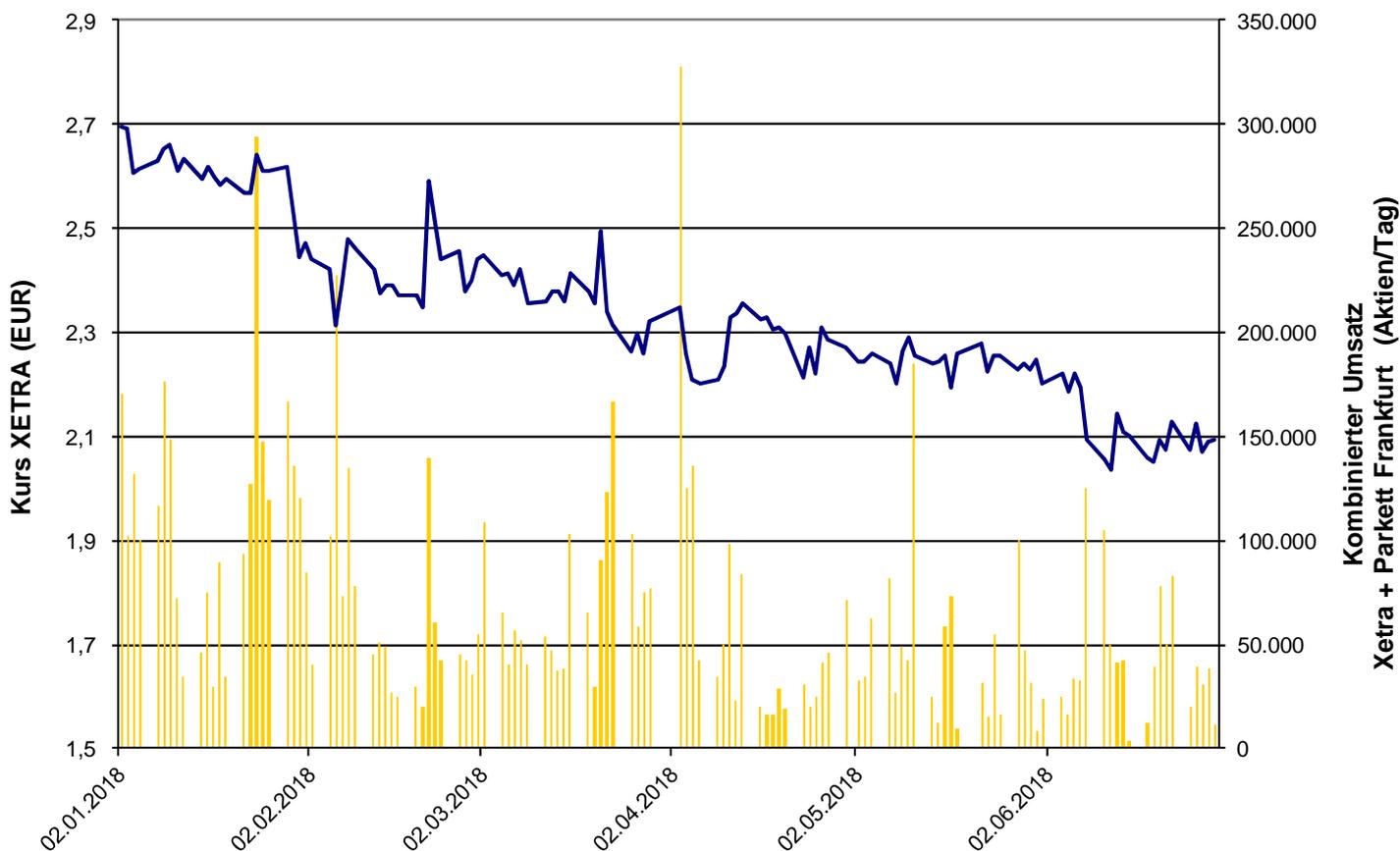
Kapitalmarktumfeld und Entwicklung der PAION-Aktie

Die Entwicklung am deutschen Kapitalmarkt wurde in den ersten sechs Monaten 2018 wesentlich durch die anhaltend niedrigen Zinsen, das Anleihenkaufprogramm der Europäischen Zentralbank, die US-Geldpolitik sowie durch drohende globale Handelskriege beeinflusst. Der DAXsubsector Biotechnology Index und der NASDAQ Biotechnology Index schlossen das erste Halbjahr 2018 mit 23 % bzw. 0,3 % im Plus.

Die PAION-Aktie eröffnete das Jahr 2018 mit einem Schlusskurs von EUR 2,70(Xetra). Damit wurde bereits am 2. Januar 2018 das bisherige Jahreshoch auf Schlusskursbasis Xetra markiert. Der Tiefstkurs im ersten Halbjahr 2018 wurde am 12. Juni 2018 mit EUR 2,04 (Xetra) erreicht. Der Schlusskurs am 29. Juni 2018 lag bei EUR 2,10 (Xetra). Dies entspricht einem Abschlag von knapp 23 % gegenüber dem Schlusskurs vom 29. Dezember 2017 (EUR 2,71; Xetra).

Das durchschnittliche tägliche Handelsvolumen (Xetra und Parkett Frankfurt) belief sich im ersten Halbjahr 2018 auf 68.328 Aktien (im Gesamtjahr 2017: 193.073 Aktien). Damit wurden 8,5 Mio. Aktien im ersten Halbjahr 2018 gehandelt (im Gesamtjahr 2017: 49 Mio. Aktien).

Entwicklung des PAION-Aktienkurses und des Volumens (Xetra) im ersten Halbjahr 2018



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 in klinischen Studien bei über 1.700 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. Derzeit läuft eine integrierte Gesamtanalyse aller klinischen Studien mit Remimazolam in Vorbereitung auf die Einreichung des Zulassungsantrags durch Cosmo. Nach Abschluss der Entwicklung für Kurzsedierungen liegen alle weiteren Entwicklungsarbeiten in den USA in der Verantwortung von Cosmo. Der US-amerikanische Lizenzpartner plant die Einreichung des Zulassungsantrags in der Indikation Kurzsedierung aktuell im vierten Quartal 2018/ersten Quartal 2019. In Japan wurde ein vollständiges klinisches Entwicklungsprogramm in der Allgemeinanästhesie abgeschlossen, und der dortige Lizenzpartner Mundipharma beabsichtigt die Einreichung des Zulassungsantrags für Remimazolam in dieser Indikation in Japan in 2018. In Europa wurde eine Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie im Juli 2018 gestartet, von der nach der bei der EMA im Januar 2018 erfolgten wissenschaftlichen Konsultation (sog. „Scientific Advice“) erwartet werden kann, dass sie die einzige noch für den Zulassungsantrag in der EU benötigte Studie sein wird.

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

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. 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 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 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

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. and C.M. Wilcox (2013), Use of anesthesia on the rise in gastrointestinal endoscopy, World Journal of Gastrointestinal Endoscopy, January 2013 5(1): 1-5.

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). 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.

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. Die Entwicklung der Sedierung auf der Intensivstation erfordert weitere Finanzmittel.

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	
Phase-II- und -III-Studien	Phase-I-Studien
Kurzsedierung (USA) - abgeschlossen	
Phase IIa Einfachgabe bei Magenspiegelungen (100) Phase IIb Mehrfachgabe bei Darmspiegelung (161) Phase III bei Darmspiegelung (461) Phase III ASA III/IV bei Darmspiegelung (79) Phase III bei Bronchoskopie (446)	Phase I Einfachgabe in gesunden Probanden (81) Phase Ib Mehrfachgabe bei 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)*	

Patienten-/Probandenzahlen in Klammern

* Studien vor Erreichung der geplanten Rekrutierungsanzahl beendet, keine Sicherheitsbedenken

** Laufende Studie

Kurzsedierung bei kleinen Eingriffen (Leitindikation USA)

Remimazolam befindet sich derzeit in Vorbereitung auf die Einreichung des Zulassungsantrags für Kurzsedierungen in den USA. 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 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.

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. 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.

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 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. Im Dezember 2016 wurde der erfolgreiche Rekrutierungsabschluss bekanntgegeben und im März 2017 verkündete PAION positive Ergebnisse der Studie. 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.

Im Juli 2018 hielt PAIONs Lizenzpartner Cosmo zusammen mit Teilnehmern von PAION ein Pre-NDA-Meeting mit der FDA für Remimazolam in der Kurzsedierung.

Pre-NDA-Meetings mit der FDA stellen den letzten Meilenstein der Medikamentenentwicklung vor der Einreichung eines Zulassungsantrags dar. Diese Treffen ermöglichen es den Unternehmen, sich mit der FDA über die Eignung der Unterlagen für eine Zulassung sowie den Zulassungsprozess und das gewünschte Produktlabel auszutauschen. Im Vorfeld hatte die FDA deshalb eine Zusammenfassung des Zulassungspaketes sowie Fragen, die Standpunkte des Unternehmens und Hintergrundmaterial erhalten.

Während des Meetings konnten wichtige Fragen auf Basis der vorläufigen Begutachtung von der FDA geklärt werden. Damit kann der Prozess wie geplant voranschreiten, damit der Zulassungsantrag bei der FDA im vierten Quartal 2018/ersten Quartal 2019 eingereicht werden kann.

Allgemeinanästhesie (Leitindikation in Japan + EU)

Zum Einsatz von Remimazolam bei der Allgemeinanästhesie wurden insgesamt vier Phase-I- (Japan und EU), 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 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 eingestuften 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.

Mit der japanischen Zulassungsbehörde PMDA (Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency) fand im Januar 2016 ein Pre-NDA-Meeting statt. Die PMDA erklärte, dass die nichtklinischen und klinischen Datenpakete von Remimazolam als komplett für die Einreichung des Zulassungsantrags in der Indikation „Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie“ in Japan angesehen werden. Bereits vorher hatte die PMDA bestätigt, dass sowohl der von PAION in Europa hergestellte Wirkstoff als auch die Fertigform von Remimazolam den Voraussetzungen für eine Zulassung in Japan entsprechen. Auf Basis des positiven Pre-NDA-Meetings mit der japanischen Zulassungsbehörde hat PAION mit Vorbereitungen für einen Marktzulassungsantrag für Remimazolam begonnen. Im Rahmen einer im Dezember 2017 abgeschlossenen Entwicklungs- und Vermarktungspartnerschaft für Japan hat Mundipharma diese Aufgaben nun mit der Unterstützung von PAION übernommen. Mundipharma plant die Einreichung des Zulassungsantrags in Japan in 2018.

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. Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit) für eine Allgemeinanästhesie wurde insgesamt von 98 % der Patienten in den Remimazolam-Dosis-Gruppen und bei 96 % in der Propofol/Sevofluran-Gruppe erreicht. Damit wurde eine ausgezeichnete Wirksamkeit in allen Behandlungsgruppen gezeigt. Der schnelle und verlässliche Eintritt ebenso wie das schnelle Abklingen der Wirkung waren wie erwartet vergleichbar in allen Behandlungsgruppen und bestätigen, dass Remimazolam ein dem Propofol ähnliches schnellwirkendes sedatives Profil besitzt.

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

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

vermeiden. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

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

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

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

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

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 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.

Partnerschaften

PAION arbeitet gezielt auf Entwicklungs- und Vermarktungsk Kooperationen mit Partnern mit lokalem Know-how oder einem spezifischen therapeutischen Fokus in Bezug auf Remimazolam hin. Solche Partnerschaften stellen eine effektive Möglichkeit dar, die Finanzierung und Weiterentwicklung der späten Phase der klinischen Entwicklung 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 Kooperationspartner 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. PAIONs Ziel ist es, an der weltweiten Vermarktung von Remimazolam teilzuhaben. Um das Potential von Remimazolam voll auszunutzen, ist es PAIONs erklärtes Ziel, unmittelbar nach einer möglichen Zulassung Remimazolam in der EU bzw. ausgewählten Märkten innerhalb der EU selbst zu vermarkten. PAION ist ebenfalls 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.

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

PAIONs Lizenzpartner erweitern die Datenbasis mit klinischen Studien und bereiten durch regulatorische Interaktionen die zukünftigen Einreichungen von Marktzulassungsanträgen für Remimazolam in den jeweils von ihnen lizenzierten Territorien vor.

Im Mai 2017 hatte PAIONs Lizenzpartner für Kanada, Pendopharm, eine Division der Pharmascience Inc., zusammen mit Teilnehmern von PAION ein Pre-NDS-Meeting (NDS = New Drug Submission; Zulassungsantrag für neues Medikament) 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 nichtklinischen und klinischen Datenpakete einschließlich der zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Daten zur Untersuchung des Missbrauchspotentials beim Menschen als ausreichend zur Einreichung des Zulassungsantrags in Kanada angesehen werden. Derzeit geht PAION davon aus, dass der Zulassungsantrag in Kanada nach erfolgter Einreichung in den USA gestellt werden wird.

PAIONs russischer Lizenzpartner R-Pharm hat im Mai 2018 den Abschluss der Patientenrekrutierung einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in Russland in der Indikation Allgemeinanästhesie bekanntgegeben. R-Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags aktuell Ende 2018.

Im Dezember 2017 hat PAION mit Mundipharma eine Lizenzvereinbarung für Remimazolam abgeschlossen, im Rahmen derer PAION Mundipharma die exklusiven Lizenzrechte für die Entwicklung und Vermarktung von Remimazolam in Japan gewährt. Gemäß den Bedingungen der Lizenzvereinbarung erhält Mundipharma das Recht und die Verpflichtung zur weiteren Entwicklung von Remimazolam in allen Indikationen in Japan und wird dabei von PAION unterstützt. Mundipharma wird alle Kosten für Marktzulassung und Vertrieb tragen. Auf Basis des positiven Pre-NDA-Meetings mit der japanischen Zulassungsbehörde hatte PAION mit Vorbereitungen für einen Marktzulassungsantrag für Remimazolam begonnen. Mundipharma hat diese Aufgaben mit der Unterstützung von PAION übernommen. Mundipharma plant derzeit die Einreichung eines Zulassungsantrags in Japan in 2018.

PAIONs südkoreanischer Lizenzpartner Hana Pharm führt eine Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie in Südkorea durch. Mit dem Abschluss der Studie wird in 2018 gerechnet.

Das aktuelle Entwicklungsprogramm von PAIONs chinesischem Lizenzpartner Yichang Humanwell mit Remimazolam umfasst unter anderem eine Phase-II-Studie in der Allgemeinanästhesie und eine Phase-III-Studie in der Kurzsedierung in China.

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. € 3,7 m	gestaffelter Prozentsatz (ab 15 %)
Cosmo, USA (2016)	€ 20,0 m**	€ 42,5 m	20–25 %***
Mundipharma, Japan (2017)	€ 1 m	€ 25 m	Bis über 20 %****
Gesamt	€ 34,8 m	ca. € 88,7 m	

* 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.

** 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.

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

**** Gestaffelte Umsatzbeteiligung vom unteren zweistelligen Prozentbereich bis über 20 %

Vermögens-, Finanz- und Ertragslage

Ertragslage

	Q2 2018 TEUR	Q2 2017 TEUR	H1 2018 TEUR	H1 2017 TEUR
Umsatzerlöse	260	2.032	517	4.083
Bruttoergebnis vom Umsatz	260	2.032	517	4.083
Forschung und Entwicklung	-3.184	-5.851	-6.544	-9.930
Allgemeine Verwaltung und Vertrieb	-966	-980	-1.761	-1.983
Sonstige Erträge (Aufwendungen)	30	22	52	9
Betriebsaufwand	-4.120	-6.809	-8.253	-11.904
Betriebsergebnis	-3.860	-4.777	-7.736	-7.821
Finanzergebnis	2	3	4	7
Steuern vom Einkommen und Ertrag	740	1.221	1.489	2.043
Periodenergebnis	-3.118	-3.553	-6.243	-5.771

Die **Umsatzerlöse** beliefen sich im Vergleich zu TEUR 4.083 in der Vorjahresperiode im ersten Halbjahr 2018 auf TEUR 517 und resultierten vornehmlich aus der von Mundipharma im Januar 2018 erhaltenen Upfrontzahlung in Höhe von TEUR 1.000 im Rahmen der 2017 abgeschlossenen Lizenzvereinbarung für Remimazolam in Japan. Die Umsatzerlöse in der Vorjahresperiode resultierten maßgeblich aus der Lizenzvereinbarung mit dem US-amerikanischen Lizenzpartner Cosmo.

Die Aufwendungen für **Forschung und Entwicklung** im ersten Halbjahr 2018 beliefen sich auf TEUR 6.544 und betreffen überwiegend Aufwendungen im Rahmen der Vorbereitung der im Juli 2018 gestarteten EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie, die Validierung der Produktion im Marktmaßstab sowie Arbeiten an den Zulassungsvorbereitungen für Remimazolam. Der Rückgang um TEUR 3.386 gegenüber dem Vorjahreszeitraum resultiert vornehmlich aus niedrigeren Kosten für Phase-III- und Phase-I-Studien, die in der Vorjahresperiode insbesondere im Rahmen des US-Entwicklungsprogramms in wesentlichem Umfang angefallen sind.

Die **Aufwendungen für allgemeine Verwaltung und Vertrieb** reduzierten sich im Vergleich zur Vorjahresperiode im ersten Halbjahr 2018 um TEUR 222 auf TEUR 1.761. Dabei haben sich die Verwaltungsaufwendungen um TEUR 54 auf TEUR 1.605 und die Vertriebsaufwendungen um TEUR 168 auf TEUR 156 verringert.

Die **Steuern vom Einkommen und vom Ertrag** im ersten Halbjahr 2018 beliefen sich auf TEUR 1.489 (Vorjahreszeitraum: TEUR 2.043) und betreffen 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 2018 belief sich auf TEUR 6.243 gegenüber einem Periodenfehlbetrag von TEUR 5.771 im Vorjahreszeitraum. Dies entspricht einem Anstieg des Periodenfehlbetrags um TEUR 472 gegenüber dem ersten Halbjahr 2017, der vornehmlich aus niedrigeren Umsatzerlösen und niedrigeren Aufwendungen für Forschung und Entwicklung im Vergleich zum Vorjahreszeitraum resultiert.

Vermögenslage

	30.06.2018	31.12.2017	Veränderung
	TEUR	TEUR	TEUR
Langfristige Vermögenswerte	2.434	2.528	-94
Kurzfristige Vermögenswerte	28.990	29.357	-367
Aktiva	31.424	31.885	-461
Eigenkapital	24.192	25.229	-1.037
Kurzfristiges Fremdkapital	7.232	6.656	576
Passiva	31.424	31.885	-461

Die **langfristigen Vermögenswerte** beinhalten im Wesentlichen das Entwicklungsprojekt Remimazolam (TEUR 2.276).

Die **kurzfristigen Vermögenswerte** setzen sich aus dem Finanzmittelbestand (TEUR 23.267) sowie sonstigen Vermögenswerten und Rechnungsabgrenzungsposten (TEUR 5.723) zusammen. Die Abnahme um TEUR 367 im Vergleich zum 31. Dezember 2017 ist vornehmlich auf einen Rückgang des Finanzmittelbestands um TEUR 1.572 und der Rechnungsabgrenzungen für vorausbezahlte Forschungs- und Entwicklungsdienstleistungen für Remimazolam um TEUR 291 sowie einen Anstieg des Steuererstattungsanspruchs gegenüber den britischen Finanzbehörden aus der steuerlichen Förderung der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten um TEUR 1.498 zurückzuführen.

Die Verringerung des **Eigenkapitals** um TEUR 1.037 im Vergleich zum 31. Dezember 2017 resultiert im Wesentlichen einerseits aus dem Periodenfehlbetrag des ersten Halbjahres 2018 in Höhe von TEUR 6.243 sowie andererseits aus dem Nettoemissionserlös der im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung in Höhe von TEUR 5.042. Die Eigenkapitalquote betrug zum 30. Juni 2018 77,0 % (31. Dezember 2017: 79,1 %).

Das **kurzfristige Fremdkapital** erhöhte sich vornehmlich aufgrund des Anstiegs des passiven Rechnungsabgrenzungspostens durch die Passivierung des noch nicht als Umsatzerlös realisierten Teils der im Januar 2018 von Mundipharma erhaltenen Upfrontzahlung in Höhe von TEUR 1.000 um TEUR 576 im Vergleich zum 31. Dezember 2017.

Finanzlage

Der **Finanzmittelbestand** hat sich im Vergleich zum 31. Dezember 2017 um TEUR 1.572 auf TEUR 23.267 zum Ende der aktuellen Berichtsperiode verringert. Die Veränderung des Finanzmittelbestands resultiert aus den folgenden Bereichen:

	H1 2018 TEUR	H1 2017 TEUR
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	-6.626	-7.634
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-12	-17
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	5.067	4.678
Auswirkungen von Kursänderungen	-1	-18
Veränderung des Finanzmittelbestands	-1.572	-2.991

Der **Cashflow aus der laufenden Geschäftstätigkeit** im ersten Halbjahr 2018 belief sich auf TEUR -6.626. Dieser resultiert im Wesentlichen aus dem Periodenfehlbetrag (TEUR 6.243) und Veränderungen des Working Capitals, korrigiert um den aktuellen Steuererstattungsanspruch gegen die britischen Finanzbehörden, der noch nicht zahlungswirksam geworden ist, sowie korrigiert um den Teil der im Januar 2018 von Mundipharma erhaltenen Upfrontzahlung in Höhe von TEUR 1.000, der schon zahlungswirksam geworden ist, jedoch noch nicht als Umsatzerlös erfasst wurde.

Der **Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit** in Höhe von TEUR 5.067 im ersten Halbjahr 2018 resultiert im Wesentlichen aus dem Nettoemissionserlös der im Juni 2018 durchgeführten Kapitalerhöhung (TEUR 5.042).

Personalentwicklung

In den ersten sechs Monaten 2018 beschäftigte PAION durchschnittlich 38 Mitarbeiter (Geschäftsjahr 2017: 33 Mitarbeiter). Zum 30. Juni 2018 beschäftigte PAION insgesamt 40 Mitarbeiter.

Veränderungen im Vorstand

Herr Dr. Jürgen Beck wurde mit Wirkung zum 01. Januar 2018 zum Vorstandsmitglied und Chief Development Officer bestellt.

Risiko- und Chancenbericht

Die wesentlichen Risiken und Chancen der künftigen Entwicklung sind im Konzernlagebericht für das Geschäftsjahr 2017 ausführlich dargestellt und haben sich im ersten Halbjahr 2018 nicht wesentlich verändert.

Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Zwischen dem Abschlussstichtag, dem 30. Juni 2018, und dem Tag der Fertigstellung dieses Berichts haben sich keine wesentlichen Ereignisse ergeben.

Prognosebericht

Entwicklungs- und Vermarktungsausblick

PAIONs Hauptziele für den Rest des Jahres 2018 sind die Fertigstellung und Übergabe der Daten und Unterlagen an Cosmo in den USA sowie die Durchführung der EU-Phase-III-Studie in der Allgemeinanästhesie. Parallel arbeitet PAION weiter an der Validierung der Produktion von Remimazolam im kommerziellen Maßstab.

In den USA fokussiert sich PAION auf die integrierte Gesamtanalyse aller klinischen Studien mit Remimazolam. Die Fertigstellung dieser Auswertung ist Voraussetzung für die Erstellung und Einreichung eines Marktzulassungsantrags in den USA. 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 vierten Quartal 2018/ersten Quartal 2019.

PAION erwartet, dass die anderen regionalen Remimazolam-Kooperationspartner ihre Entwicklungsaktivitäten hin zu einem Zulassungsantrag fortführen. PAIONs Partner Mundipharma plant die Einreichung des Zulassungsantrags in Japan in 2018. PAIONs Partner R-Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags aktuell Ende 2018. Das aktuelle Entwicklungsprogramm von PAIONs chinesischem Lizenzpartner Yichang Humanwell mit Remimazolam umfasst unter anderem eine Phase-II-Studie in der Allgemeinanästhesie und eine Phase-III-Studie in der Kurzsedierung in China. PAIONs Partner Hana Pharm führt aktuell in Südkorea eine Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie durch. Die Partner Pharmascience, Hana Pharm und TR-Pharm planen auf Basis des US-amerikanischen oder des japanischen Dossiers die Einreichung von Zulassungsanträgen in ihren Territorien.

Finanzausblick

PAION erwartet im Jahr 2018 rund EUR 3 Mio. Umsatzerlöse, davon EUR 2 Mio. in Zusammenhang mit der geplanten Einreichung des Remimazolam-Zulassungsantrags in Japan durch Mundipharma. Zudem betreffen ca. EUR 1 Mio. die im Januar 2018 von Mundipharma erhaltene Upfrontzahlung im Rahmen der Remimazolam-Lizenzvereinbarung für Japan. Bei Einreichung des Zulassungsantrags in den USA im vierten Quartal 2018 würden sich die Umsatzerlöse im Jahr 2018 um EUR 7,5 Mio. erhöhen.

Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen werden aufgrund weiterer geplanter Investitionen in die Entwicklung von Remimazolam inklusive der EU-Phase-III-Studie zwischen ca. EUR 15 Mio. und ca. EUR 17 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 3 Mio. führen. Die Verwaltungs- und Vertriebsaufwendungen werden sich auf ca. EUR 3,5 Mio. bis ca. EUR 4,0 Mio. belaufen. Es wird ein Jahresfehlbetrag zwischen ca. EUR 12,5 Mio. und ca. EUR 15,0 Mio. für 2018 erwartet. Sollte sich der Zulassungsantrag in Japan in das Jahr 2019 verschieben, würden die Umsatzerlöse und das Jahresergebnis EUR 2 Mio. niedriger ausfallen.

Wesentliche Annahme für den Ausblick ist, dass die Aktivitäten von PAION und der Partner wie erwartet fortschreiten. Anderenfalls würden sich wesentliche Kostenblöcke und/oder Umsatzerlöse ins Jahr 2019 verschieben. Ferner liegt den Planungen der derzeitige Stand der Gespräche mit den Zulassungsbehörden zugrunde. Durch zusätzliche Anforderungen der Zulassungsbehörden könnten höhere Kosten als geplant anfallen und sich Zulassungstermine verschieben.

Auf Basis der aktuellen Planung geht PAION davon aus, dass der Finanzmittelbestand von EUR 23,3 Mio. zum 30. Juni 2018 PAION in die Lage versetzt, alle Aktivitäten zur Vorbereitung des Zulassungsantrags in der Indikation Kurzsedierung in den USA vollständig abzuschließen. PAION erwartet in Abhängigkeit der Erreichung bestimmter regulatorischer Meilensteine in den Lizenzgebieten weitere Zahlungen von seinen Lizenzpartnern sowie umsatzabhängige Lizenzzahlungen im Falle der Marktzulassung.

Für die laufende EU-Phase-III-Studie sind aus heutiger Sicht keine weiteren Finanzmittel mehr notwendig. Der Kassenbestand einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten sichert inklusive potentieller erwarteter Meilensteinzahlungen in Zusammenhang mit der Einreichung der Zulassungsanträge in den USA und Japan und unter Berücksichtigung der aktuellen Kostenplanung die Durchführung der Phase-III-Studie in der EU. Damit ist eine Liquiditätsreichweite bis Ende 2019 gewährleistet. Bis zur Einreichung des Marktzulassungsdossiers für die EU werden nach derzeitiger Planung weitere Finanzmittel in Höhe von ca. EUR 10 Mio. benötigt. Dieser Finanzmittelbedarf könnte teilweise durch weitere mögliche Meilensteinzahlungen aus den bestehenden Lizenzverträgen gedeckt werden.

Aachen, 08. August 2018

PAION AG



Dr. Wolfgang Söhngen



Dr. Jürgen Beck



Abdelghani Omari

Verkürzter Konzernzwischenabschluss

Konzernbilanz

AKTIVA	30. Juni 2018	31. Dez. 2017
	EUR	EUR
Langfristige Vermögenswerte		
Immaterielle Vermögenswerte	2.340.215,02	2.414.870,55
Sachanlagen	93.343,49	113.682,01
Übrige Vermögenswerte	13,96	13,95
	2.433.572,47	2.528.566,51
Kurzfristige Vermögenswerte		
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	0,00	37.433,15
Aktiver Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte	5.723.160,09	4.480.716,05
Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente	23.267.050,78	24.838.652,24
	28.990.210,87	29.356.801,44
Gesamtvermögen	31.423.783,34	31.885.367,95

PASSIVA	30. Juni 2018	31. Dez. 2017
	EUR	EUR
Eigenkapital		
Gezeichnetes Kapital	63.739.486,00	61.120.046,00
Kapitalrücklage	138.459.479,64	135.854.744,31
Rücklage aus Währungsumrechnung	-648.209,88	-630.192,60
Verlustvortrag	-171.115.423,14	-159.021.995,85
Periodenergebnis	-6.243.049,40	-12.093.427,29
	24.192.283,22	25.229.174,57
Kurzfristiges Fremdkapital		
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	5.923.912,64	5.920.968,99
Rückstellungen	487.882,42	390.855,94
Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten	336.300,25	325.453,79
Passiver Rechnungsabgrenzungsposten	483.404,81	18.914,66
	7.231.500,12	6.656.193,38
Eigen- und Fremdkapital	31.423.783,34	31.885.367,95

Konzerngesamtergebnisrechnung

EUR	1. April – 30. Juni 2018	1. April – 30. Juni 2017	1. Januar – 30. Juni 2018	1. Januar – 30. Juni 2017
Umsatzerlöse	259.784,71	2.031.955,50	517.168,28	4.082.785,14
Bruttoergebnis vom Umsatz	259.784,71	2.031.955,50	517.168,28	4.082.785,14
Forschungs- und Entwicklungskosten	-3.184.505,66	-5.851.292,97	-6.544.355,73	-9.930.304,60
Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebskosten	-965.421,53	-979.822,20	-1.760.642,32	-1.982.800,39
Sonstige Erträge (Aufwendungen), saldiert	30.441,96	22.840,97	52.353,11	9.621,05
Betriebsaufwand	-4.119.485,23	-6.808.274,20	-8.252.644,94	-11.903.483,94
Betriebsergebnis	-3.859.700,52	-4.776.318,70	-7.735.476,66	-7.820.698,80
Finanzertrag	1.832,79	2.645,02	3.609,82	7.026,90
Finanzergebnis	1.832,79	2.645,02	3.609,82	7.026,90
Periodenergebnis vor Steuern	-3.857.867,73	-4.773.673,68	-7.731.866,84	-7.813.671,90
Steuern vom Einkommen und vom Ertrag	739.679,90	1.220.982,10	1.488.817,44	2.042.739,95
Periodenergebnis	-3.118.187,83	-3.552.691,58	-6.243.049,40	-5.770.931,95
davon auf andere Gesellschafter entfallend	0,00	0,00	0,00	0,00
davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend	-3.118.187,83	-3.552.691,58	-6.243.049,40	-5.770.931,95
Währungsumrechnungsdifferenzen	-11.429,13	-197.330,36	-18.017,28	-211.355,20
Veränderung der im Eigenkapital erfassten Beträge, die unter bestimmten Bedingungen in den Gewinn oder Verlust umgliedert werden	-11.429,13	-197.330,36	-18.017,28	-211.355,20
Erfolgsneutral erfasste Veränderungen	-11.429,13	-197.330,36	-18.017,28	-211.355,20
Gesamtergebnis	-3.129.616,96	-3.750.021,94	-6.261.066,68	-5.982.287,15
davon auf andere Gesellschafter entfallend	0,00	0,00	0,00	0,00
davon auf Aktionäre der PAION AG entfallend	-3.129.616,96	-3.750.021,94	-6.261.066,68	-5.982.287,15
Ergebnis je Anteil (nicht verwässert)	-0,05	-0,06	-0,10	-0,10
Ergebnis je Anteil (verwässert)	-0,05	-0,06	-0,10	-0,10

Konzernkapitalflussrechnung

EUR	1. Januar – 30. Juni 2018	1. Januar – 30. Juni 2017
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit:		
Periodenergebnis	-6.243.049,40	-5.770.931,95
Überleitung vom Periodenergebnis zum Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit		
Steueraufwendungen und –erträge	-1.488.817,44	-2.042.739,95
Abschreibungen und zahlungsunwirksame Änderungen des Anlagevermögens	107.158,87	195.932,29
Gewinn/Verlust aus Anlagenabgängen	0,00	1.167,78
Zinsaufwendungen und –erträge	-3.609,82	-7.026,90
Auflösung des passiven Rechnungsabgrenzungspostens	-504.827,40	-3.870.104,47
Aufwendungen aus Optionsplänen	157.461,87	58.520,87
Veränderungen des Vermögens und der Schulden, die nicht der Investitions- oder Finanzierungstätigkeit zuzuordnen sind:		
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	37.433,15	0,00
Rechnungsabgrenzungsposten und sonstige Vermögenswerte	246.138,52	-10.866,64
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	2.943,65	-152.547,21
Rückstellungen	97.026,48	-94.507,89
Sonstige kurzfristige Verbindlichkeiten	10.846,46	-79.669,87
Passiver Rechnungsabgrenzungsposten	969.317,55	-253.799,16
Nicht zahlungswirksamer Währungsgewinn/-verlust	-18.183,45	-194.136,44
	-6.630.160,96	-12.220.709,54
Gezahlte Ertragsteuern	0,00	-19.696,15
Erhaltene Steuerzahlungen	0,00	4.596.583,91
Erhaltene Zinsen	3.844,70	9.472,62
Cashflow aus laufender Geschäftstätigkeit	-6.626.316,26	-7.634.349,16
Cashflow aus der Investitionstätigkeit:		
Auszahlungen für Investitionen in das immaterielle Anlagevermögen und Sachanlagevermögen	-12.164,83	-17.346,17
Cashflow aus der Investitionstätigkeit	-12.164,83	-17.346,17
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit:		
Kapitalerhöhung	2.619.440,00	2.499.497,00
Einzahlungen in die Kapitalrücklage	2.605.054,40	2.587.574,29
Auszahlungen für Kapitalbeschaffungskosten	-157.780,94	-409.120,99
Cashflow aus der Finanzierungstätigkeit	5.066.713,46	4.677.950,30
Zahlungswirksame Veränderungen des Finanzmittelbestands	-1.571.767,63	-2.973.745,03
Auswirkungen von Kursveränderungen auf die Zahlungsmittel	166,17	-17.218,79
Finanzmittelbestand am Anfang des Geschäftsjahres	24.838.652,24	30.111.355,87
Finanzmittelbestand am Ende der Periode	23.267.050,78	27.120.392,05
Zusammensetzung des Finanzmittelbestands am Ende der Periode:		
Zahlungsmittel und Zahlungsmitteläquivalente	23.267.050,78	27.120.392,05

Konzerneigenkapitalspiegel

EUR	Gezeichnetes Kapital	Kapitalrücklage	Rücklage aus Währungs- umrechnung	Verlustvortrag	Eigenkapital
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
Gesamtergebnis	0,00	0,00	-68.286,69	-6.322.495,34	-6.390.782,03
Ausgabe von Aktien	2.863.455,00	0,00	0,00	0,00	2.863.455,00
Einstellungen in die Kapitalrücklage	0,00	5.230.969,87	0,00	0,00	5.230.969,87
Kapitalbeschaffungskosten	0,00	-277.956,15	0,00	0,00	-277.956,15
Zusätzliche Kapitalrücklage aufgrund der Ausgabe von Optionen	0,00	115.953,85	0,00	0,00	115.953,85
Auswirkungen aus Änderungen des Konsolidierungskreises	0,00	0,00	-9.773,34	0,00	-9.773,34
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

Ausgewählte Anhangsangaben zum Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2018

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 2017 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“. Folgende weitere Standards wurden in diesem Rahmen geändert:
 - IFRS 1 „Erstmalige Anwendung der International Financial Reporting Standards“
 - IAS 28 „Anteile an assoziierten Unternehmen und Joint Ventures“
- IFRS 9 „Finanzinstrumente“
- IFRS 15 „Erlöse aus Verträgen mit Kunden“
- Klarstellung von IFRS 15 „Erlöse aus Verträgen mit Kunden“
- Änderungen an IAS 40 „Als Finanzinvestition gehaltene Immobilien“
- Änderungen an IFRS 2 „Anteilsbasierte Vergütungen“
- IFRIC 22 „Transaktionen in fremder Währung und im Voraus gezahlte Gegenleistungen“

Die Anwendung 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 durch die Änderungen nicht ergeben.

Die erstmalige Anwendung von IFRS 9 hat nicht zur Identifikation von Ausfallrisiken geführt.

Im Rahmen der Erstanwendung von IFRS 15 wurde die kumulative Methode angewandt, die zu keinen Umstellungseffekten geführt hat.

Die Regelungen des IAS 34 „Zwischenberichterstattung“ wurden angewandt. Der Konzernzwischenabschluss zum 30. Juni 2018 ist im Zusammenhang mit dem Konzernabschluss zum 31. Dezember 2017 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.

Eigenkapital

Am 21. Juni 2018 hat der Vorstand der PAION AG mit Zustimmung des Aufsichtsrats beschlossen, im Rahmen der erteilten Ermächtigung der Hauptversammlung 2.600.000 auf den Inhaber lautende Stückaktien gegen Bareinlage unter Ausschluss des Bezugsrechts für die Altaktionäre an einen französischen institutionellen Investor auszugeben. Die neuen Aktien wurden zu einem Preis von EUR 2,00 ausgegeben. Die Kapitalerhöhung führte zu einem Bruttomittelzufluss von EUR 5,2 Mio. Das Grundkapital der Gesellschaft wurde hierdurch von EUR 61.127.526,00 um EUR 2.600.000,00 auf EUR 63.727.526,00 durch Ausgabe von 2.600.000 neuen Aktien erhöht. Die Eintragung der Kapitalerhöhung im Handelsregister erfolgte am 25. Juni 2018. Das Genehmigte Kapital 2018 verringerte sich durch diese Kapitalmaßnahme um EUR 2.600.000,00 und beträgt zum 30. Juni 2018 EUR 27.960.023,00.

Aktienoptionen

Am 18. Januar 2018 sind aus dem Aktienoptionsprogramm 2014 55.500 Aktienoptionen ausgegeben worden. Aus dem Aktienoptionsprogramm 2016 sind am 18. Januar 2018 44.500 Aktienoptionen sowie am 23. Juni 2018 449.500 Aktienoptionen ausgegeben worden.

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 2018 ein Personalaufwand in Höhe von TEUR 157 erfasst.

Im ersten Halbjahr 2018 wurden 19.440 Aktienoptionen aus dem Aktienoptionsprogramm 2008 ausgeübt, die zu einem Mittelzufluss von TEUR 25 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 2018 als auch zum 31. Dezember 2017 jeweils identisch zum Buchwert.

in TEUR	Buchwert		Beizulegender Zeitwert		
	30. Juni 2018	31. Dez. 2017	30. Juni 2018	31. Dez. 2017	
Finanzielle Vermögenswerte					
Zahlungsmittel u. Zahlungsmitteläquivalente	(1)	23.267	24.839	23.267	24.839
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	(1)	0	37	0	37
Sonstige Vermögenswerte	(1)	54	7	54	7
Finanzielle Verbindlichkeiten					
Rückstellungen	(2),(3)	488	391	488	391
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	(2),(3)	5.924	5.921	5.924	5.921
Sonstige Verbindlichkeiten	(2),(3)	218	154	218	154

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 2018 haben keine Wechsel zwischen den Hierarchiestufen stattgefunden.

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

Beziehungen zu nahestehenden Personen

Die Beziehungen zu nahestehenden Personen haben sich im Vergleich zum Konzernabschluss zum 31. Dezember 2017 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, 08. August 2018

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 2018 bis zum 30. Juni 2018, 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 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, 8. August 2018

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, Baader Bank AG

Kennzahlen	H1 2018	GJ 2017
------------	---------	---------

Aktienanzahl zum Stichtag	63.739.486	61.120.046
Durchschnittliches tägliches Handelsvolumen (Xetra, FSE)	68.328	193.073
Jahreshöchstkurs (Schlusskurs Xetra)	EUR 2,70 (02.01.2018)	EUR 3,30 (26.06.2017)
Jahrestiefstkurs (Schlusskurs Xetra)	EUR 2,04 (12.06.2018)	EUR 2,15 (22.03.2017)
Aktienkurs am Stichtag	EUR 2,10	EUR 2,71
Marktkapitalisierung am Stichtag (Xetra)	EUR 133 Mio.	EUR 166 Mio.

Finanzkalender

22. März 2018	Bekanntgabe der Finanzergebnisse 2017
09. Mai 2018	Bekanntgabe der Zahlen für das erste Quartal 2018
23. Mai 2018	Ordentliche Hauptversammlung, Aachen
08. August 2018	Bekanntgabe der Zahlen für das zweite Quartal 2018 und der Halbjahreszahlen 2018
07. November 2018	Bekanntgabe der Zahlen für das dritte Quartal 2018 und der Neunmonatszahlen 2018

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