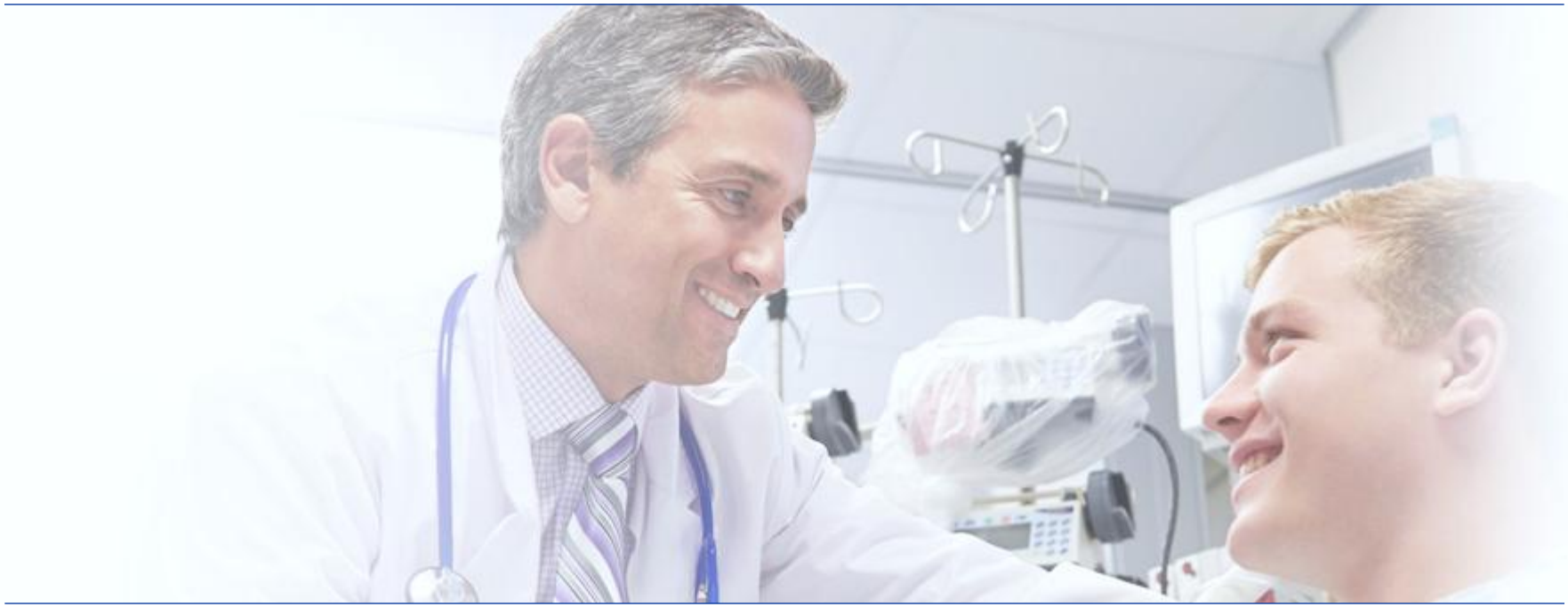
Hauptversammlung der PAION AG



Aachen, 23. Mai 2018

PAION

Haftungsausschluss

Diese Unterlagen enthalten zukunftsgerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen, nach bestem Wissen vorgenommenen Einschätzungen und Annahmen des Managements von PAION beruhen. Zukunftsgerichtete Aussagen unterliegen bekannten und unbekannten Risiken, Ungewissheiten und anderen Faktoren, die dazu führen können, dass die Ertragslage, Profitabilität, Wertentwicklung oder das Ergebnis der PAION AG oder der Erfolg der Pharmaindustrie wesentlich von derjenigen Ertragslage, Profitabilität oder demjenigen Ergebnis abweicht, die in diesen zukunftsgerichteten Aussagen ausdrücklich oder implizit angenommen oder beschrieben wird. In Anbetracht dieser Risiken, Ungewissheiten sowie der anderer Faktoren sollten sich Empfänger dieser Unterlagen nicht unangemessen auf diese zukunftsgerichteten Aussagen verlassen. Die PAION AG übernimmt keine Verpflichtung, derartige zukunftsgerichtete Aussagen fortzuschreiben und an zukünftige Ereignisse und Entwicklungen anzupassen.

Diese Präsentation stellt weder ein Angebot noch eine Aufforderung zum Kauf oder Verkauf von Aktien dar. Ohne Registrierung oder Ausnahme von der Registrierung dürfen Aktien in den Vereinigten Staaten nicht zum Kauf angeboten oder verkauft werden. Es wird kein öffentliches Angebot von Aktien der PAION AG in den Vereinigten Staaten geben.

Agenda

Einleitung/Jahresrückblick 2017	**Dr. Wolfgang Söhngen**
Finanzüberblick	Abdelghani Omari
Remimazolam-Entwicklung	Dr. Jürgen Beck
Status Partner, Ausblick & Vision	Dr. Wolfgang Söhngen

PAION

Unternehmensüberblick

PAION

Unternehmensüberblick

Die PAION AG ist ein Spezialpharma-Unternehmen mit Fokus auf Anästhesieprodukten

Remimazolam, PAIONs Leitsubstanz, in Phase-III-Entwicklung mit großem Marktpotential

Acht regionale Remimazolam-Partnerschaften für die USA,China, Südkorea, Kanada, Russland (GUS), Türkei, Japan und die MENA-Region

37 Mitarbeiter, Hauptsitz in Aachen, Deutschland, und ein Standort in Cambridge (UK): PAION UK Ltd

EUR 22,1 Mio. Finanzmittelbestand per 31. März 2018

Marktkapitalisierung: EUR ~ 140 m

Aufsichtsrat

Dr. Jörg Spiekerkötter (Vorsitzender)
Früher CFO bei Schering AG und Organon BioSciences N.V.

Dr. Karin Dorrepaal
Früher Vorstandsmitglied Schering AG

John Dawson
CEO Oxford BioMedica

Dr. Dr. Irina Antonijevic
VP Translational Medicine Wave Life Sciences

Dr. Chris Tanner
Head of Transactions Cosmo Pharmaceuticals

Vorstand

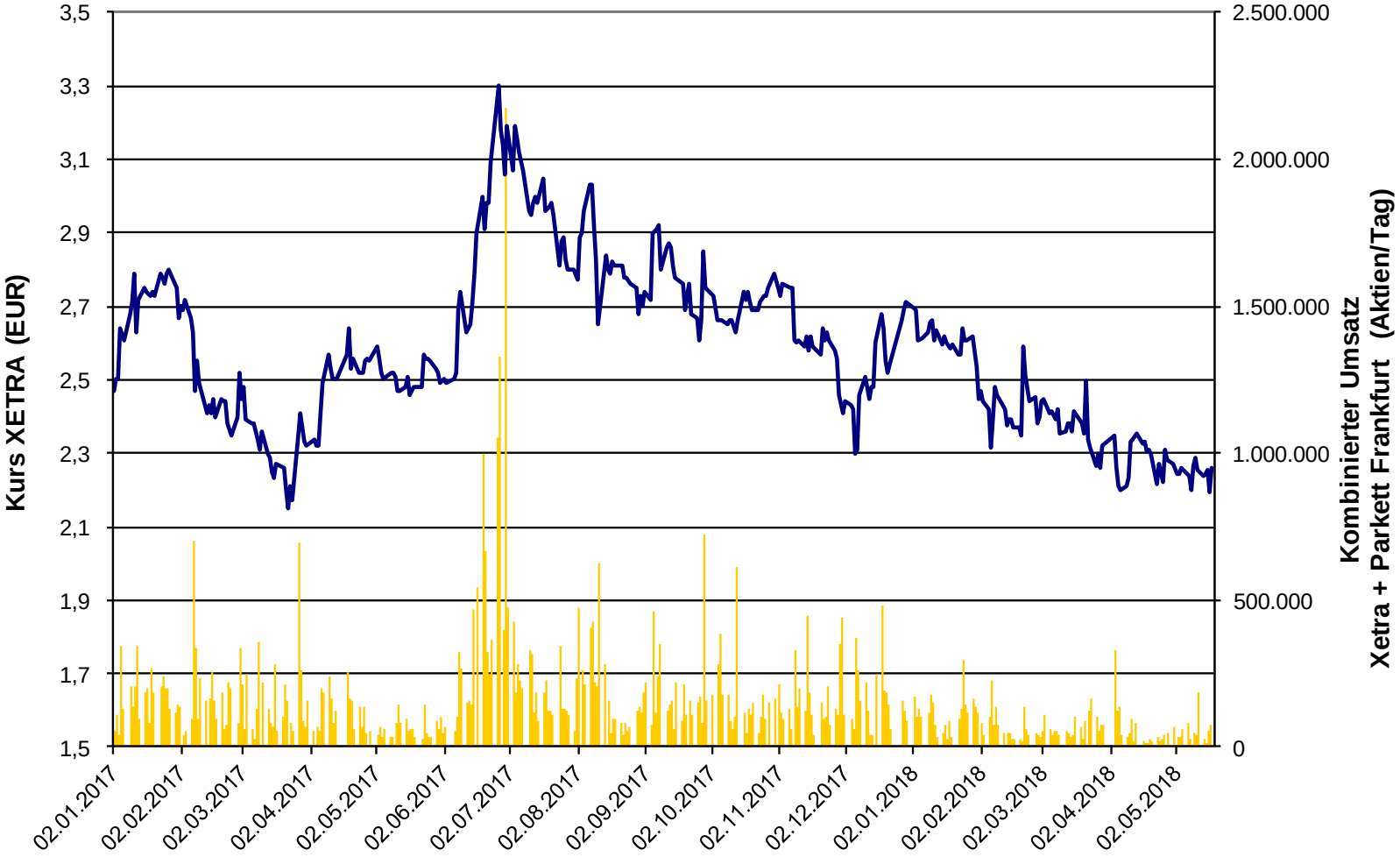
Dr. Wolfgang Söhngen
CEO, Gründer

Abdelghani Omari
CFO

Dr. Jürgen Beck
CDO

PAION

Aktienkurs



PAION

Remimazolam – Eine Erfolgsgeschichte

2017
- Mundipharma wird Partner in Japan für Remimazolam
- Klinische Entwicklung von Remimazolam für Kurzsedierungen in den USA abgeschlossen
- Abschluss der Remimazolam-Phase-III-Bronchoskopiestudie in den USA

2016
- Cosmo wird US-Partner für Remimazolam
- Abschluss der Remimazolam-Phase-III-Koloskopiestudie in den USA

2015
- Start der Remimazolam-Phase-III-Programme in der Kurzsedierung in den USA und in der Allgemeinanästhesie in der EU

2014
- Kapitalerhöhungen mit Bruttoemissionserlösen in Höhe von insgesamt EUR 61 Millionen finanzieren Remimazolams Phase-III-Programm

2013
- Erfolgreicher Abschluss des japanischen Remimazolam-Phase-III-Programms
- Vereinbarung verschiedener Lizenzvereinbarungen mit nationalen Marktführern im Bereich Anästhesie („String of Pearls“-Strategie)

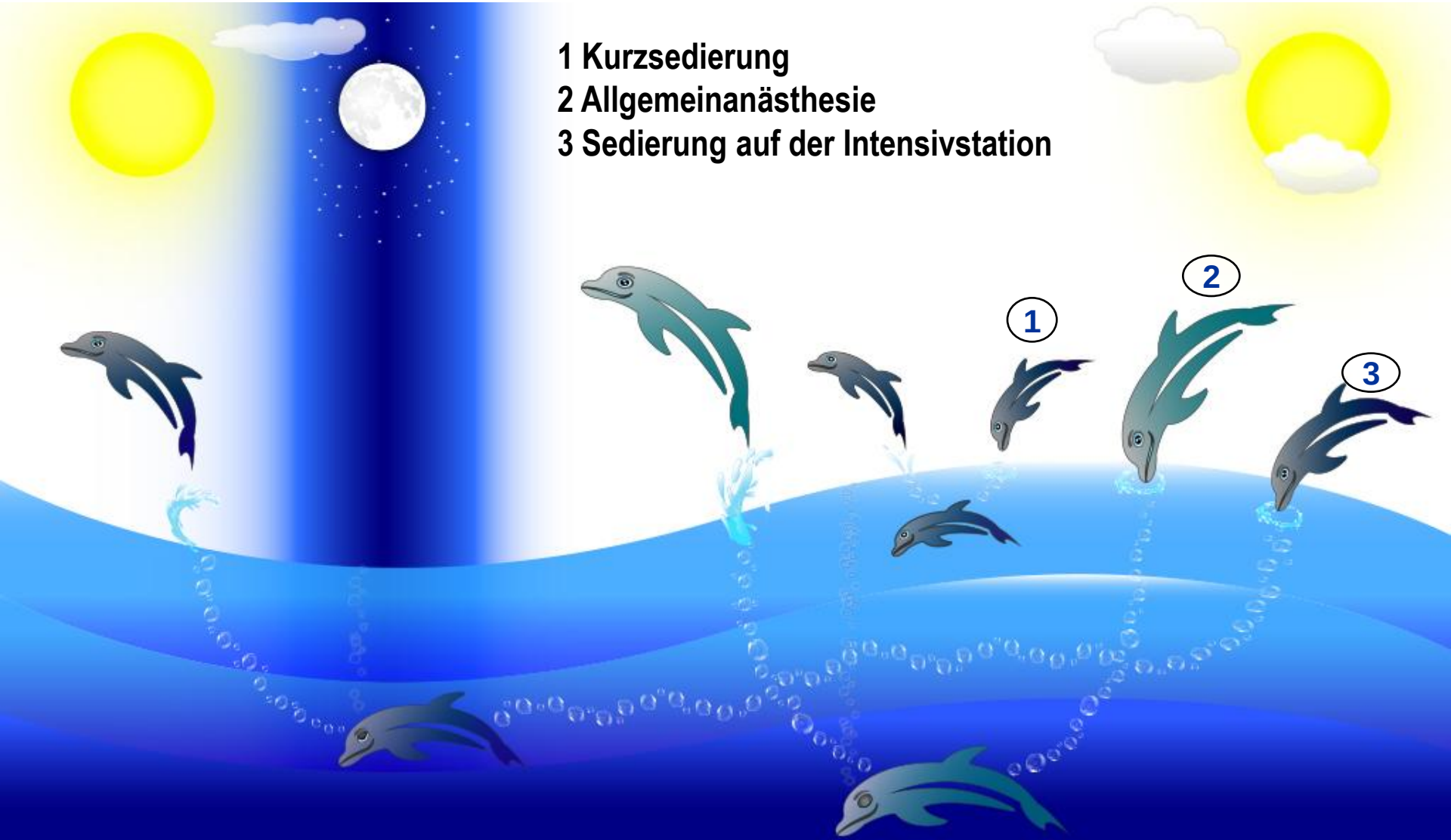
2012
- Der Verkauf der kompletten Desmoteplase-Rechte an Lundbeck (EUR 20 Millionen) erlaubt PAION, die Entwicklung von Remimazolam voranzutreiben

2010
- PAION schließt Phase-II-Programm für Kurzsedierung in den USA ab

2008
- PAION übernimmt die CeNeS mit dem präklinischen Wirkstoffkandidat Remimazolam

PAION

Einführung von „sanfter" Sedierung und Anästhesie



Pipeline-Übersicht

Substanz	Indikation	Status der Entwicklung (PC, Ph I, Ph II, Ph III)	Geschätzte Spitzenumsätze (ww pa)	Partner (Rechte für alle Indikationen)
Remimazolam i.v. Anästhetikum/ Sedativum	Allgemeinanästhesie	Japan (abgeschlossen)	500m US$	Cosmo (USA) Mundipharma (Japan) Yichang Humanwell (China) T(R)-Pharm (Russland+GUS, Türkei, MENA) Hana Pharm (Südkorea) (Pendopharm) (Kanada)
	Allgemeinanästhesie	EU		
	Kurzsedierung	USA	500m US$	
	ICU-Sedierung	Japan	500m US$	

PAION

Überblick 2017

Februar

- PAION AG verkündet erfolgreichen Abschluss einer Bezugsrechtskapitalerhöhung mit Bruttoerlösen von EUR 5,0 Mio.

März

- PAION gibt positive Headline-Daten in US-Sicherheitsstudie mit Remimazolam bei Hochrisiko-Koloskopiepatienten bekannt
- PAION schließt Patientenrekrutierung in US-Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Indikation Kurzsedierung bei Bronchoskopiepatienten erfolgreich ab

Mai

- Hauptversammlung genehmigt alle Tagesordnungspunkte und wählt Frau Dr. Dr. Irina Antonijevic und Herrn Dr. Chris Tanner in den Aufsichtsrat

Überblick 2017 (2)

Juni

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

Juli

- PAION nimmt rund EUR 8,0 Mio. aus Privatplatzierung ein

August

- R-Pharm startet Remimazolam-Phase-III-Studie in Russland

September

- Europäisches Patentamt erteilt Formulierungspatent für Remimazolam in der EU

Überblick 2017 (3)

Oktober

- Japanisches Patentamt erteilt Dosierungspatent für Remimazolam in Japan
- PAION richtet Remimazolam-Symposium während der Jahresversammlung der japanischen Gesellschaft für klinische Anästhesie in Japan aus

November

- FDA informiert PAION, dass das Programm zum Missbrauchspotential beim Menschen mit Remimazolam in den USA als ausreichend betrachtet wird; zweite geplante intranasale Studie nicht mehr erforderlich

Dezember

- Dr. Jürgen Beck wird mit Wirkung zum 01. Januar 2018 zum Chief Development Officer der PAION AG bestellt
- PAION vergibt exklusive Lizenzrechte für die Entwicklung und Vermarktung von Remimazolam in Japan an Mundipharma

Agenda

• Einleitung/Jahresrückblick 2017	Dr. Wolfgang Söhngen
• **Finanzüberblick**	**Abdelghani Omari**
• Remimazolam-Entwicklung	Dr. Jürgen Beck
• Status Partner, Ausblick & Vision	Dr. Wolfgang Söhngen

PAION

2017 zwei erfolgreiche Kapitalerhöhungen durchgeführt

Bruttoerlöse von EUR 5 Mio. durch Bezugsrechtskapitalerhöhung

Ein US-amerikanischer institutioneller Investor hatte sich verpflichtet, alle nicht gezeichneten Aktien zum Bezugspreis zu beziehen

Bezugsquote lag bei 96,31 %

Bruttoerlöse von EUR 8 Mio. durch Privatplatzierung

US-amerikanischer institutioneller Anleger investierte EUR 5,2 Mio.

Zweitgrößter Aktionär TIAA-Cref investierte EUR 2,8 Mio.

Februar → **Juli**

Bruttoemissionserlöse der beiden Finanzierungen insgesamt: ~EUR 13 Mio.

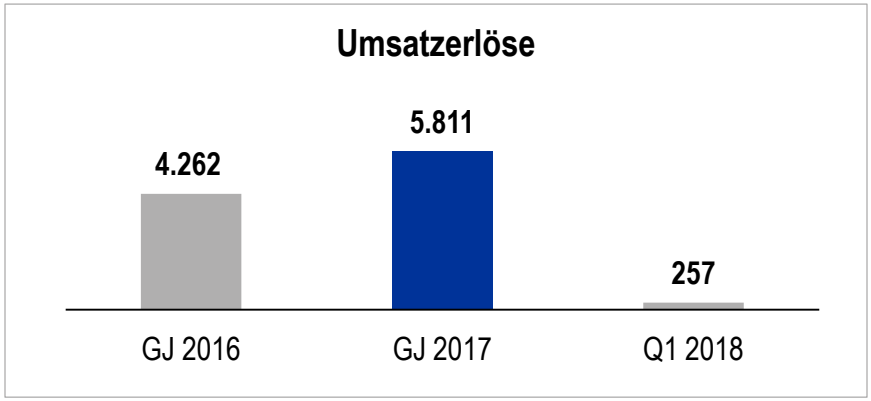
Starke Finanzposition

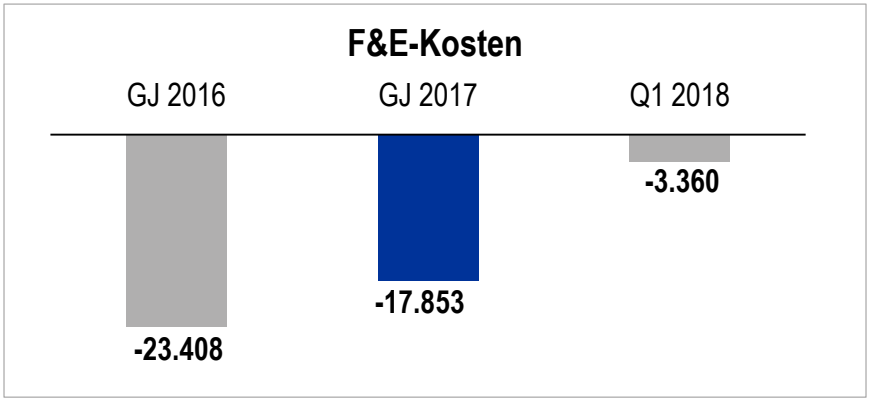
Grundkapital von EUR 61,12 Mio zum 31. Dezember 2017

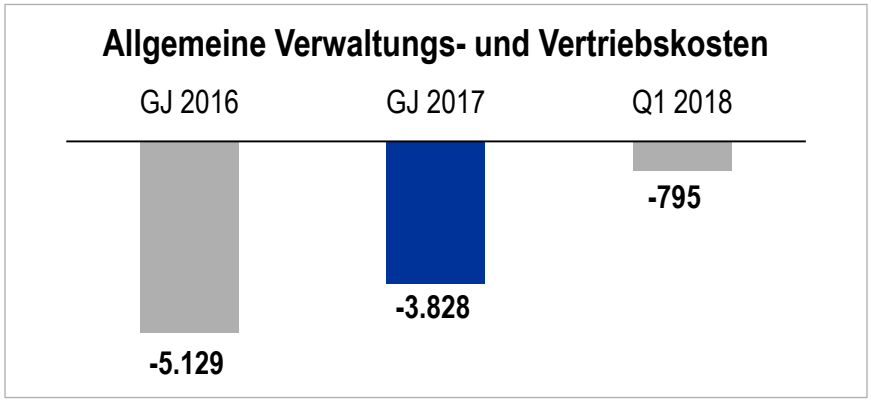
PAION

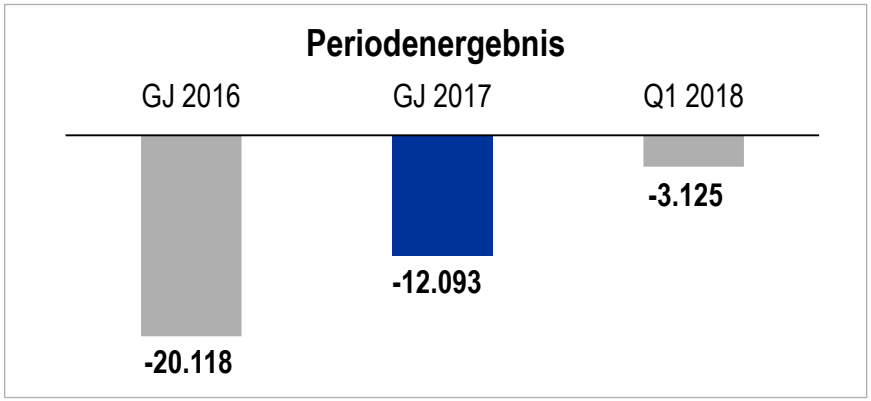
Konzerngesamtergebnisrechnung

In Übereinstimmung mit IFRS (in TEUR)







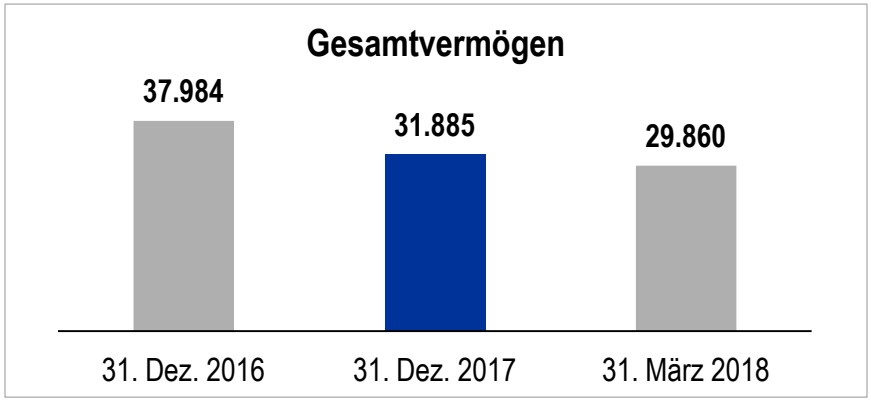


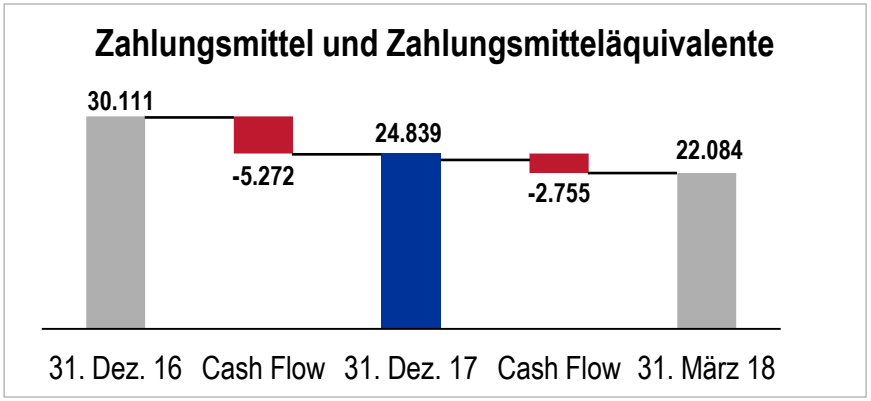
- Umsatzerlöse resultierten vornehmlich aus der Lizenzvereinbarung mit Cosmo
- F&E-Kosten: Rückgang der Aufwendungen für Phase-III-Studien; Anstieg der Aufwendungen für Phase-I-Studien
- Jahresergebnis wie geplant

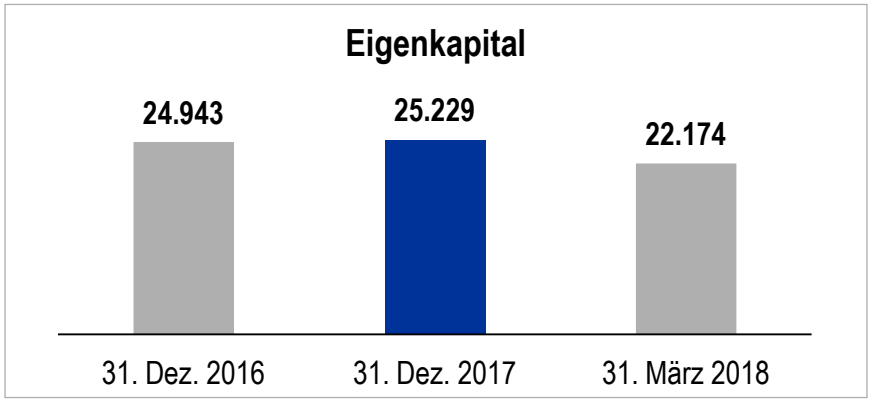
PAION

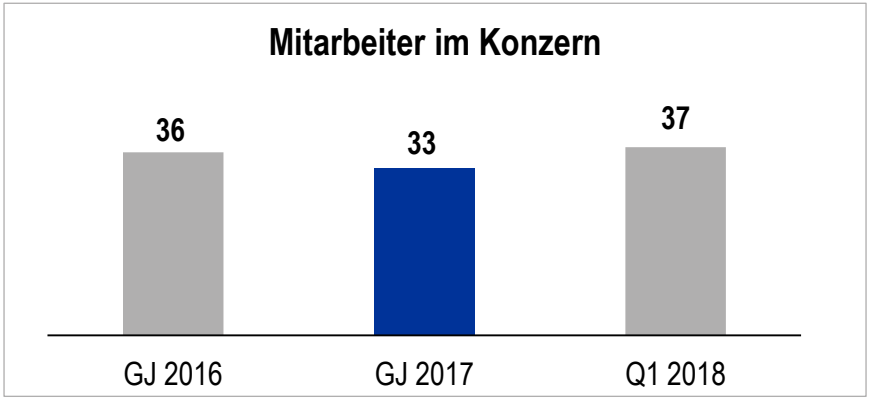
Konzernbilanz und Mitarbeiter

In Übereinstimmung mit IFRS (in TEUR, wenn nicht anders angegeben)









→ Die Eigenkapitalquote zum 31. Dezember 2017 betrug 79,1 %

PAION

Finanzausblick 2018

	GJ 2017 EUR Mio.	Plan GJ 2018 EUR Mio.	Kommentare
Umsatzerlöse	€ 5,8	**~ € 3**	Umsatzerlöse im Zusammenhang mit Einreichung des Marktzulassungsantrags in Japan und japanischem Lizenzvertrag
Forschungs- und Entwicklungskosten	€ 17,9	**~ € 15 – € 17**	Signifikante F&E-Kosten aufgrund der Fortsetzung des Entwicklungs-programms von Remimazolam einschließlich EU-Phase-III-Studie
Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebskosten	€ 3,8	**~ € 3,5 – € 4**	Allgemeine Verwaltungs- und Vertriebskosten auf Vorjahresniveau
Steuergutschriften	€ 3,8	**~ € 3**	Steuergutschriften auf Teile der F&E-Kosten durch britische Steuerbehörden
Jahresergebnis	€ -12,1	**~ € -12,5 – € -15**	Jahresfehlbetrag wird sich leicht erhöhen

Liquidität

→ Ausreichend Finanzmittel für vollständigen Abschluss aller Aktivitäten zur Vorbereitung des US-Zulassungsantrags in der Kurzsedierung gemäß derzeitiger Planung

→ Keine weiteren Finanzmittel für Durchführung der EU-Phase-III-Studie benötigt; bis zur Einreichung des Zulassungsantrags in der Allgemeinanästhesie in der EU werden Finanzmittel in Höhe von rund € 15 m benötigt

→ Kassenreichweite bis ins zweite Halbjahr 2019

- Einschließlich erwarteter Steuergutschriften der britischen Finanzbehörden auf Teile der Forschungs- und Entwicklungskosten
- Einschließlich erwarteter Meilensteinzahlungen im Zusammenhang mit der Einreichung der Zulassungsanträge in den USA und Japan
- Einschließlich der Durchführung der geplanten EU-Phase-III-Studie

PAION

Hinweise zum Bericht des Vorstands zu § 289a Absatz 1, § 315a Absatz 1 HGB

- Der komplette Bericht des Vorstands zu den Angaben nach § 289a Absatz 1 sowie § 315a Absatz 1 HGB liegt am Wortmeldetisch zur Einsicht aus
  - Zusammensetzung des Gezeichneten Kapitals
  - Beschränkungen, die Stimmrechte oder die Übertragung von Aktien betreffen
  - Beteiligungen, die 10 % der Stimmrechte überschreiten
  - Aktien mit Sonderrechten, die Kontrollbefugnisse verleihen
  - Art der Stimmrechtskontrolle, wenn Mitarbeiter am Kapital beteiligt sind und ihre Kontrollrechte nicht unmittelbar ausüben
  - Gesetzliche Vorschriften und Bestimmungen der Satzung über die Ernennung und Abberufung von Vorstandsmitgliedern und die Änderung der Satzung
  - Befugnisse des Vorstands, Aktien auszugeben oder zurückzukaufen
  - Wesentliche Vereinbarungen der Gesellschaft, die unter Bedingung eines Kontrollwechsels infolge eines Übernahmeangebots bestehen
  - Entschädigungsvereinbarungen der Gesellschaft, die für den Fall eines Übernahmeangebots mit Vorstandsmitgliedern oder Arbeitnehmern getroffen sind

PAION

Agenda

• Einleitung/Jahresrückblick 2017	Dr. Wolfgang Söhngen
• Finanzüberblick	Abdelghani Omari
• **Remimazolam-Entwicklung**	**Dr. Jürgen Beck**
• Status Partner, Ausblick & Vision	Dr. Wolfgang Söhngen

PAION

Remimazolam

PAION

Experten sehen in Remimazolam das Beste aus zwei Welten

PROPOFOL	REMIMAZOLAM		MIDAZOLAM
⊖	⊕	⊕	⊖
• Blutdruckabfall, Atemdepression • Kein Gegenmittel • Injektionsschmerz	• Schnelles An-/Abfluten • Prognostizierbare Erholungszeit • Geringer Betreuungsaufwand (Nach Eingriff)	• Weniger Sicherheitsrisiken • Gegenmittel • Geringer Betreuungsaufwand (Während Eingriff)	• Variable und längere Zeit der Sedierung • Resedierung • Langsames An-/Abfluten

→ **Remimazolam hat das Potential, sowohl Midazolam als auch Propofol in einem wachsenden Marktumfeld zu ersetzen**

PAION

Remimazolam – Adressiert wichtige Probleme

Verbesserungsbedarf im Bereich der Sedierung/Anästhesie

Sicherheit

- Verbesserte allgemeine Sicherheit
- Vermeidung von Hypotonie
- Verfügbarkeit eines Gegenmittels
- Verbesserte hämodynamische Stabilität
- Weniger Bedarf für Vasopressoren
- Besser für alternde Patientengruppen geeignet

Wirksamkeit

- Vorhersagbarkeit der gesamten Verfahrenszeit
- Verbesserter Patientendurchsatz

Patienten-Erfahrung

- Amnesie mit schneller Wiederherstellung der kognitiven Funktion
- "Zurück zum Normalzustand" wird schneller als mit Midazolam erreicht → verbesserte Einhaltung des Follow-up-Screenings
- Verbesserte Patientenzufriedenheit und Compliance

Kosten-einsparung

- Geringerer Überwachungsaufwand

PAION

Remimazolam – 2018 bereit zur Einreichung in 2 Indikationen

Klasse	• Ultra-kurz wirkendes intravenöses Benzodiazepin-Sedativum/-Anästhetikum
IP	• Besylatsalz - Schutz bis mindestens 2031 in den USA • Formulierungspatent - Schutz bis mindestens 2033 in der EU • Dosierungspatent - Schutz bis mindestens 2033 in Japan • Wachsendes IP-Portfolio zur Sicherung einer attraktiven Marktexklusivität in wichtigen Märkten
Sicherheit	• Umfangreiche Datenbank zu Sicherheit und Wirksamkeit • → Bis heute über 1.700 Probanden/Patienten
Leit-indikation	• Kurzsedierung in den USA • Allgemeinanästhesie in der EU und in Japan • Weiteres attraktives Potential in der Sedierung auf der Intensivstation → Geschätztes Marktpotential > 500 Mio. USD weltweit für jede Indikation
Ergebnisse	• Gute Wirksamkeit und Sicherheit in den untersuchten Patientenpopulationen • Schneller Wirkeintritt und schnelles Abfluten • Angemessene Sedierungstiefe • Hohe hämodynamische Stabilität

PAION

Remimazolam – Kurzsedierung

PAION

Struktur der US-Phase-III-Studien in der Kurzsedierung

(Gesamt N aller Studien: 1.533 & Gesamt N mit Remimazolam: 1.075)

Primärer Endpunkt :

- Erfolgreiche Durchführung
- Keine Notwendigkeit für Ergänzungsmedikation
- Nicht mehr als 5 Dosen Studienmedikation innerhalb von 15 Minuten für Placebo und Remimazolam
- Nicht mehr als 3 Dosen Studienmedikation innerhalb von 12 Minuten für Midazolam

Alle Patienten:

Fentanyl 25–75 mcg

Doppelblind Remimazolam

5 mg initial
2,5 mg top-up

Doppelblind Placebo

(Midazolam Ergänzungs-medikation)

Open Label Midazolam

1,75 mg initial
1 mg top-up
(FDA-Wunsch)

PAION

Phase-III-Bronchoskopie-Studienergebnisse im Überblick

- Remimazolam übertraf den Placebo-Arm und den Open-Label-Midazolam-Arm im primären und allen wichtigen sekundären Endpunkten

	Remimazolam	Placebo	Midazolam (Open Label)
Erfolgreiche Durchführung des Eingriffs	82,5 %	3,4 %	34,8 %
Verwendung von Ergänzungs-medikation	16,2 %	96,6 %	56,5 %
Zeit von der ersten Verabreichung bis zum Beginn des Eingriffs	5,0 min	17,0 min	16,0 min
Zeit vom Ende des Eingriffs bis zum vollen Bewusstsein	6,0 min	14,0 min	12,0 min
Zeit bis zum Erreichen des Normalzustands	404,0 min	935,0 min	478,5 min

PAION

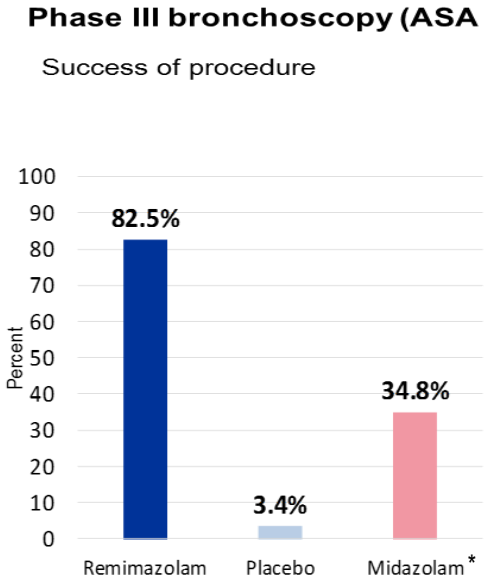
Remimazolam: Klinisches Entwicklungsprogramm in der Kurzsedierung erfolgreich abgeschlossen

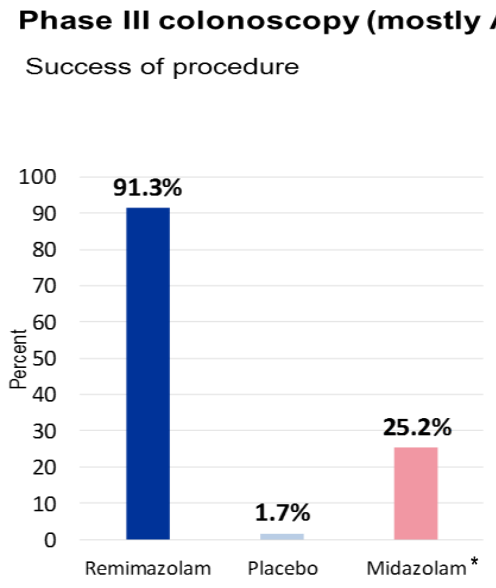
Drei US-amerikanische Studien mit positiven Ergebnissen

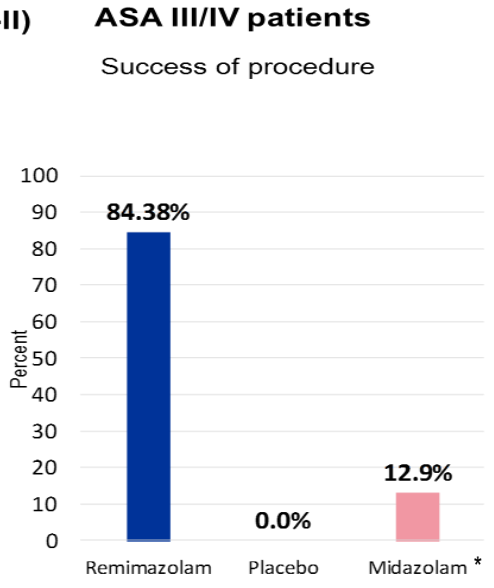
Phase-III-Studie in der Kurzsedierung bei Bronchoskopie-Patienten (n = 446)

Phase-III-Studie in der Kurzsedierung bei Koloskopie-Patienten (n = 461)

Sicherheitsstudie bei Hochrisiko-Koloskopiepatienten (ASA III/IV), (n = 79)







* Open Label

PAION

Die Demografie des Phase-III-Programms deckt das höhere Alter und die Schwere der Erkrankung ab

	Remimazolam Phase-III-Studie Bronchoskopie	Remimazolam Phase-III-Studie Koloskopie	Remimazolam ASA-III/IV-Studie Koloskopie
Durchschnitts-alter [Jahre]	**62,3**	**54,9**	**62,5**
Altersgruppe >= 65 Jahre [%]	**48,5**	**13,8**	**40,3**
Geschlecht M vs. W [%]	45,9 vs. 54,1	47,6 vs. 52,4	55,8 vs. 44,2
Durchschnittliche Größe [cm]	168,6	169,6	170,2
Durchschnittliches Gewicht [kg]	80,8	83,1	90,4
Durchschnittlicher BMI [kg / m^2]	28,3	29,0	30,8
ASA III [%]	**37,6**	**6,6**	**51,9**

PAION

Pivotale US-Phase-III-Koloskopiestudie: Unterstützt die Annahmen für unser Geschäftsmodell (Möglichkeit, mehr Patienten zu behandeln)

- Mit einer durchschnittlichen Reduzierung von 20 min/Eingriff und einer durchschnittlichen Anzahl von Prozeduren von 10-20/Tag/Arzt könnten die Zentren den Durchsatz erheblich erhöhen

Zeit bis zum Behandlungsstart nach der ersten Dosis	Min (Durchschnitt/ITT)
Remimazolam – 5,0/2,5 mg	**4,1**
Midazolam – 1,75/1,0 mg (1,0/0,5 mg bei älteren und geschwächten)	15,9
Zeit bis zum Behandlungsende nach der letzten Dosis	**Min (Durchschnitt/ITT)**
Remimazolam – 5,0/2,5 mg	**7,2**
Midazolam – 1,75/1,0 mg	15,7

PAION

Remimazolam – Nächste Schritte in den USA

Integrierte Gesamtanalyse aller klinischen Studien mit Remimazolam

Pre-NDA-Meeting mit der FDA kurz vor der Einreichung geplant

Cosmo erwartet Einreichung des Zulassungsantrags in den USA im Q4 2018/Q1 2019)

PAION

Remimazolam – Allgemeinanästhesie

PAION

EU-Leitindikation: Allgemeinanästhesie

- Phase-I-Studie durchgeführt, die der Festlegung wesentlicher Elemente sowie der Berechnung der Patientenzahl der geplanten Phase-III-Studie diente

- Wissenschaftliche Konsultation im Januar 2018 bei der zuständigen europäischen Regulierungsbehörde EMA zur Festlegung des neuen europäischen Phase-III-Programms
  - Ungefähr 500 Patienten für die EU-Phase-III-Studie

- Erste Ethik Kommissions Voten erhalten – Genehmigungen der zuständigen Landesbehörden als nächste Schritt
  - Ausmass der geforderten Änderungen bestimmen Zeitlinie zum Start

Japan: Phase-III-Studie in Allgemeinanästhesie – gleiche Wirksamkeit bei überlegener Herzkreislaufstabilität

- Studie bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Propofol

Deutliche niedrigere Rate von Blutdruckabfällen bei Remimazolam

150 pt, Remimazolam 6 mg/kg/h, i.v.	**Alle 375 Patienten:** • Verlust des Bewusstseins • Erfolgreiche Intubierung **Primärer Endpunkt: Allgemeinanästhesie** • kein(e) intraoperatives Erwachen/Erinnerung • keine Körperbewegung • keine zusätzliche Gabe von Sedierungsmitteln notwendig	**6 mg Remimazolam 35,5 % (p=0,0004)***
150 pt, Remimazolam 12 mg/kg/h, i.v.		**12 mg Remimazolam 34,7 % (p=0,0003)***
75 pt, Propofol Standarddosis, i.v.		**Propofol 60 %**

*** vs. Propofol**

- **Remimazolam erreichte alle Endpunkte und hat eine klinisch relevante geringere kardiodepressive Wirkung im Vergleich zur Standardbehandlung (Propofol)**
- **Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet**
- **Ausgezeichnetes Sicherheitsprofil von Remimazolam bestätigt**
- **Mundipharma plant die Einreichung des Zulassungsantrags in 2018**

PAION

PAION: Phase-II-Studie in der Herzchirurgie – gleiche Wirksamkeit wie Propofol bei besserer Herzkreislaufstabilität

- Studie belegt Wirksamkeit und Sicherheit von Remimazolam im Vergleich zu Propofol/Sevofluran

  Randomisierte Parallelgruppen-Studie in 90 Patienten bei Herz-OP unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

34 Patienten, Remimazolam
6 mg/kg/h während Einleitung,
1–3 mg/kg/h während der Aufrechterhaltung

28 Patienten, Remimazolam
12 mg/kg/h während Einleitung,
1–3 mg/kg/h während der Aufrechterhaltung

28 Patienten,
Propofol-/Sevofluran-Standarddosis

Primärer Endpunkt, Wirksamkeit:
Keine Notfallsedierung notwendig

Remimazolam:
61 von 62 Patienten (98 %)

Propofol/Sevoflurane:
27 von 28 Patienten (96 %)

Sicherheit:
Verwendung von Norepinephrin zur Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Funktion
Remimazolam:
Norepinephringabe in Remimazolam-Gruppen war 36,7 % niedriger als unter Propofol/Sevofluran

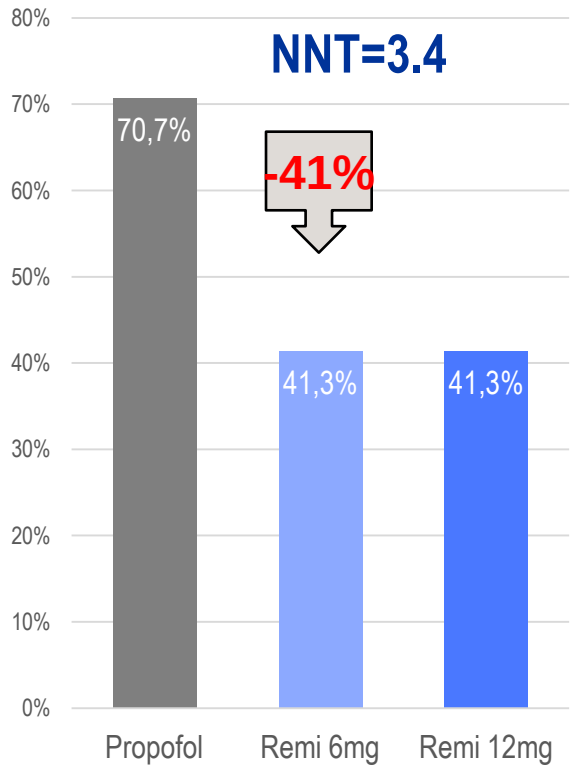
- **Remimazolam zeigte eine Erfolgsquote von 98 % und bestätigt gute Herz-Kreislaufstabilität**
- **Hervorragendes Sicherheitsprofil von Remimazolam bestätigt**
- **Klinisch bedeutsame Differenzierung in der Verwendung von Norepinephrin (36,7 %) als Indikator für kardiodepressive Wirkungen im Vergleich zu Propofol/Sevofluran**

PAION

Unsere Mission in der Allgemeinanästhesie: Die Verringerung der schädlichen Auswirkungen von:

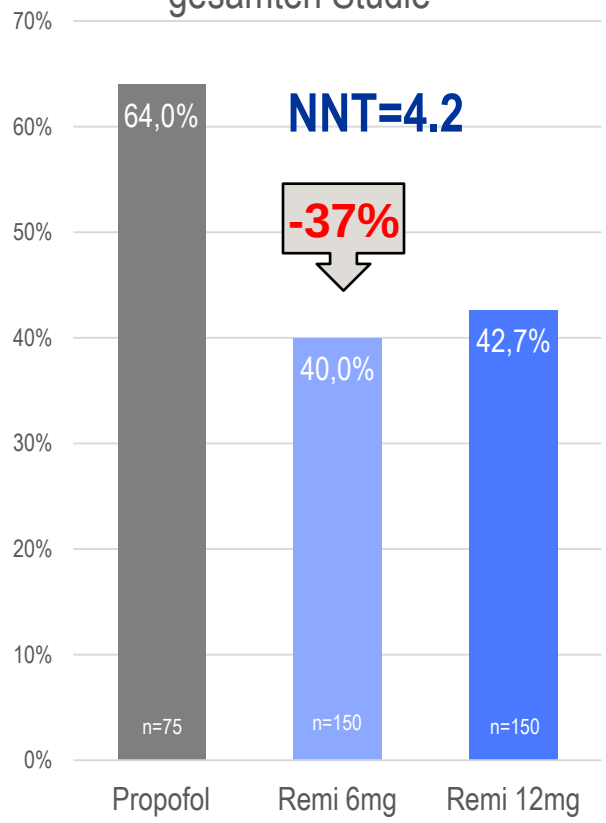
Hypotonie

Patienten mit MAP
< **60** mm Hg
in der ersten Stunde nach Intubation



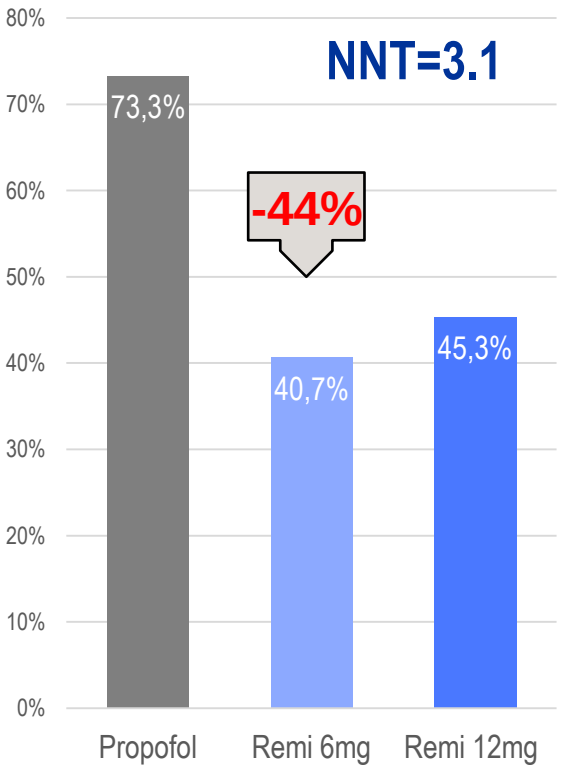
Bedarf an vasopressorischen Maßnahmen

Anteil an Patienten mit Vasopressoren in der gesamten Studie



zu starker Sedierung

Anteil der Patienten mit BIS-Ergebnis
unter 40 bis 1 h nach der Intubation

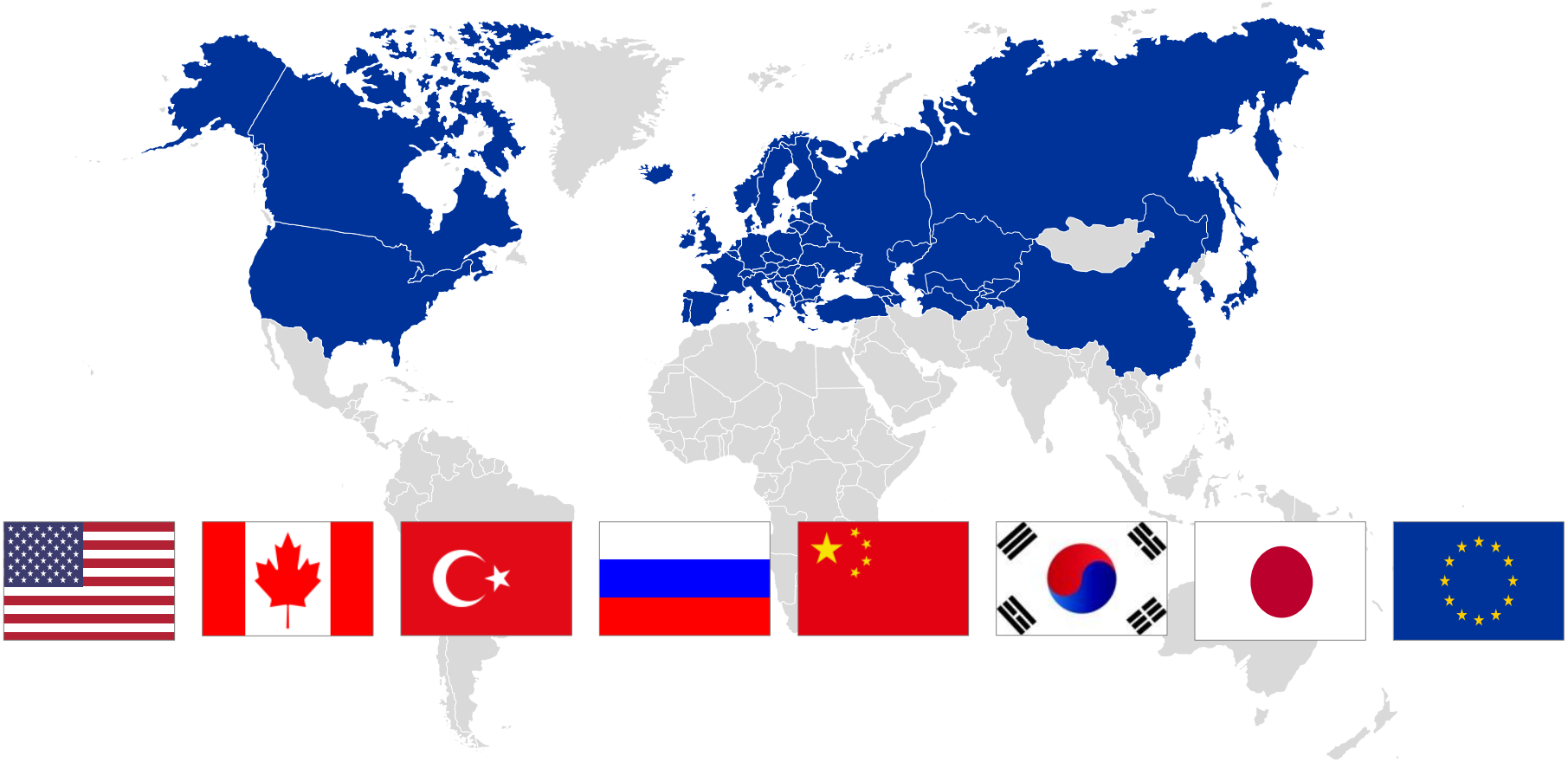


PAION

Agenda

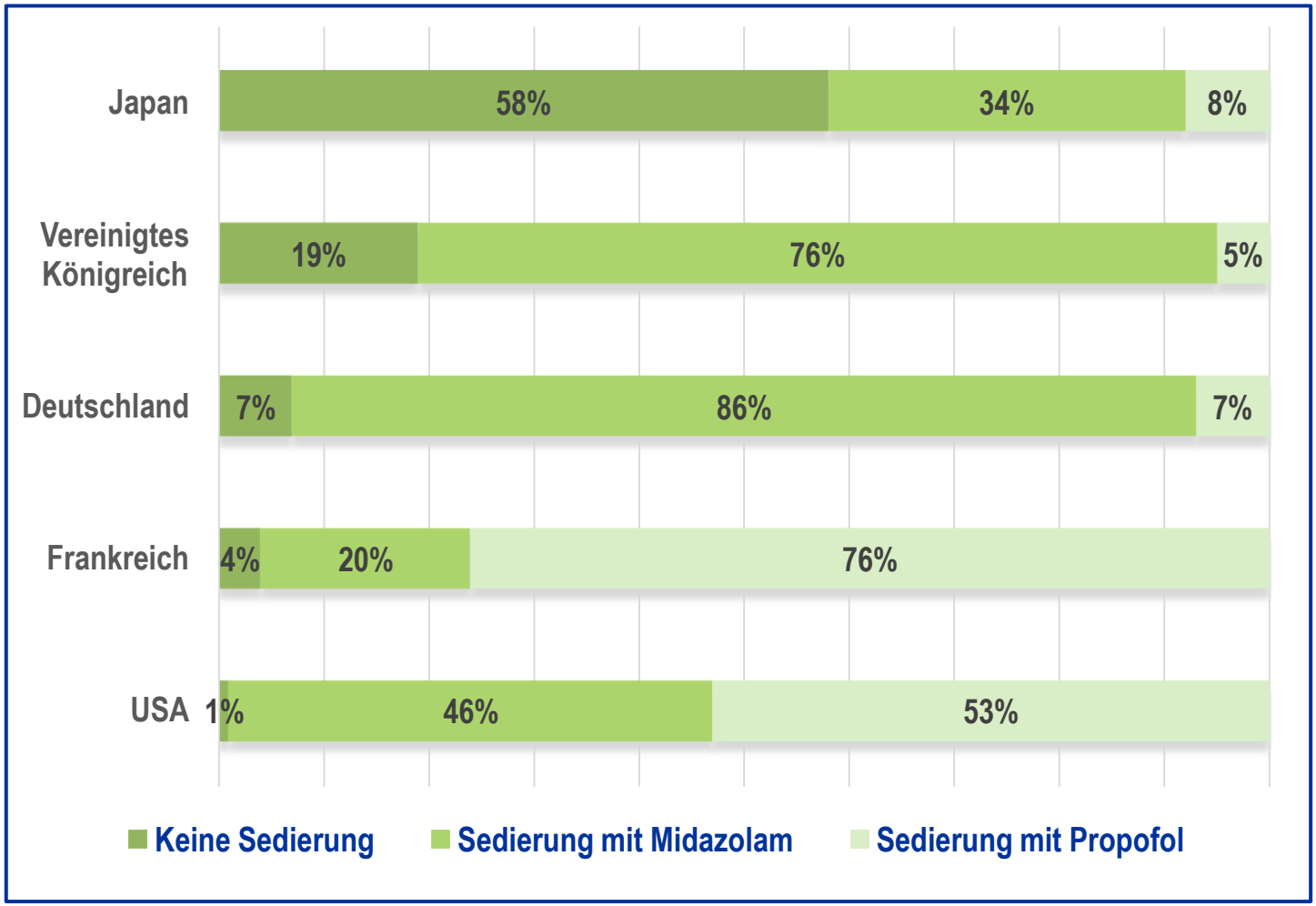
- Einleitung/Jahresrückblick 2017 — Dr. Wolfgang Söhngen
- Finanzüberblick — Abdelghani Omari
- Remimazolam-Entwicklung — Dr. Jürgen Beck
- **Status Partner, Ausblick & Vision — Dr. Wolfgang Söhngen**

Remimazolam – PAION und Partneraktivitäten



Alle Lizenzpartner unternehmen kontinuierlich Aktivitäten mit dem Fokus auf klinischen Studien und regulatorischen Interaktionen
(Yichang Humanwell, Hana Pharm, R-Pharm, TR-Pharm, Pendopharm, Cosmo, Mundipharma)

Kurzsedierung bei Koloskopien wird in unterschiedlichen Ländern sehr unterschiedlich gehandhabt



Audibert et al. Contemporary Clinical Trials 2017; 116-21

PAION

Remimazolam – Status USA (COSMO)

PAION

US-Markteinführung: Indikation zielt initial auf den wachsenden ambulanten Koloskopiemarkt ab

Krankenhaus

- Sedierung auf der Intensivstation
- Allgemeinanästhesie
- Kurzsedierung (z. B. Tagespatienten)

Ambulanz

Remimazolam

Kurzsedierung

43 Millionen Eingriffe

- 20 Millionen Koloskopien pro Jahr
- Ca. 500.000 Bronchoskopien

PAION

Der US-Koloskopiemarkt teilt sich in zwei Hauptsegmente

~20 Millionen ambulante gastrologische Eingriffe jährlich

Midazolam:

- Überwiegend im Westen, mittleren Westen und im Süden
- Niedrigere Kosten für Versicherer
- Problem:
  - Niedrigere Klinik-Effizienz
  - Weniger Erlöse für Anbieter

Propofol:

- Überwiegend im Nordosten und Osten der USA
- Höhere Erlöse für Anbieter
- Problem:
  - Höhere Kosten für Versicherer
  - Abhängigkeit vom Anästhesisten
    - Ca. USD 2 Mrd. pro Jahr

Ansatzpunkte zur Remimazolam-Vermarktung

- Mangel an Innovationen auf dem Markt
- Sedativa werden im Rahmen der medizinischen Kostenerstattung abgedeckt; diese sind in den Kosten der Behandlung inbegriffen
- Wohlbefinden der Patienten – Wirksamkeit, Sicherheit und Regenerationszeit
- Planbarkeit der Intervention für Ärzte – Vorhersagbarkeit der Reaktion des Patienten
- Effizienz, Behandlungszahlen pro Tag
- Bessere medizinische Ressourcennutzung
- Kosteneinsparung

PAION

Europa – Zulassung zielt auf Allgemeinanästhesie für alle OPs im Krankenhaus ab; 28,6 Mio. Patienten/Jahr

Krankenhaus | **Ambulanz**

Anästhesien in der Allgemeinchirurgie

Remimazolam

- Sedierung auf der Intensivstation
- Chirurgische Allgemeinanästhesie
- Kurzsedierung

- Kurzsedierung

- Die Allgemeinanästhesie ist in den letzten Jahrzehnten bei der pharmazeutischen Entwicklung kaum berücksichtigt worden – somit bleibt Raum für Innovationen
- Durch die alternde Bevölkerung wird zunehmend die Gefahr der sehr niedrigen Blutdruckwerte der bestehenden Medikationen für Anästhesie evident
  - hierfür bieten wir mit Remimazolam eine Lösung

PAION

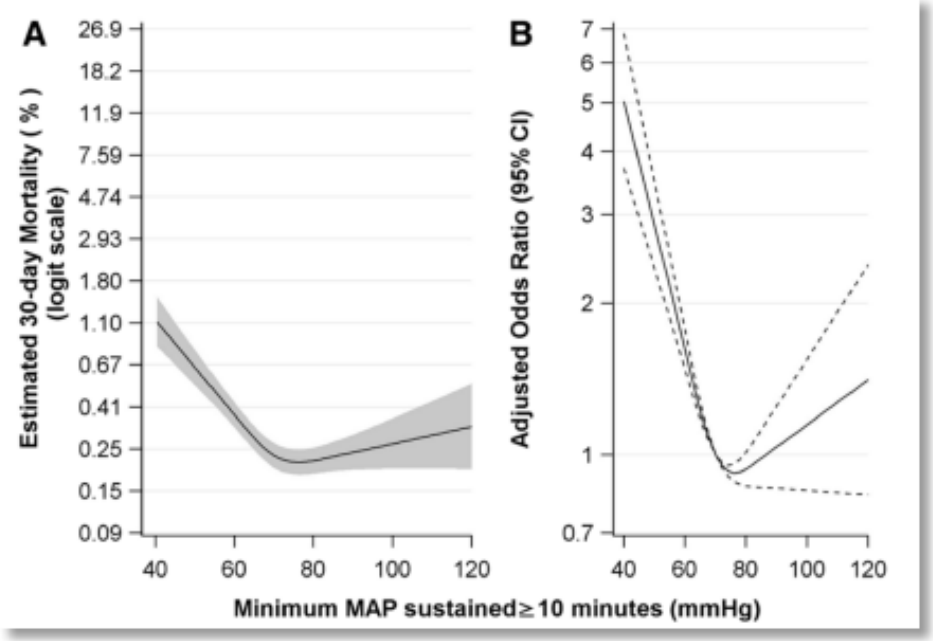
Niedrige Blutdruckwerte während Operationen führen zu einer höheren Sterblichkeit

Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery

Edward J. Mascha, Ph.D., Dongsheng Yang, M.S., Stephanie Weiss, M.D., Daniel I. Sessler, M.D.

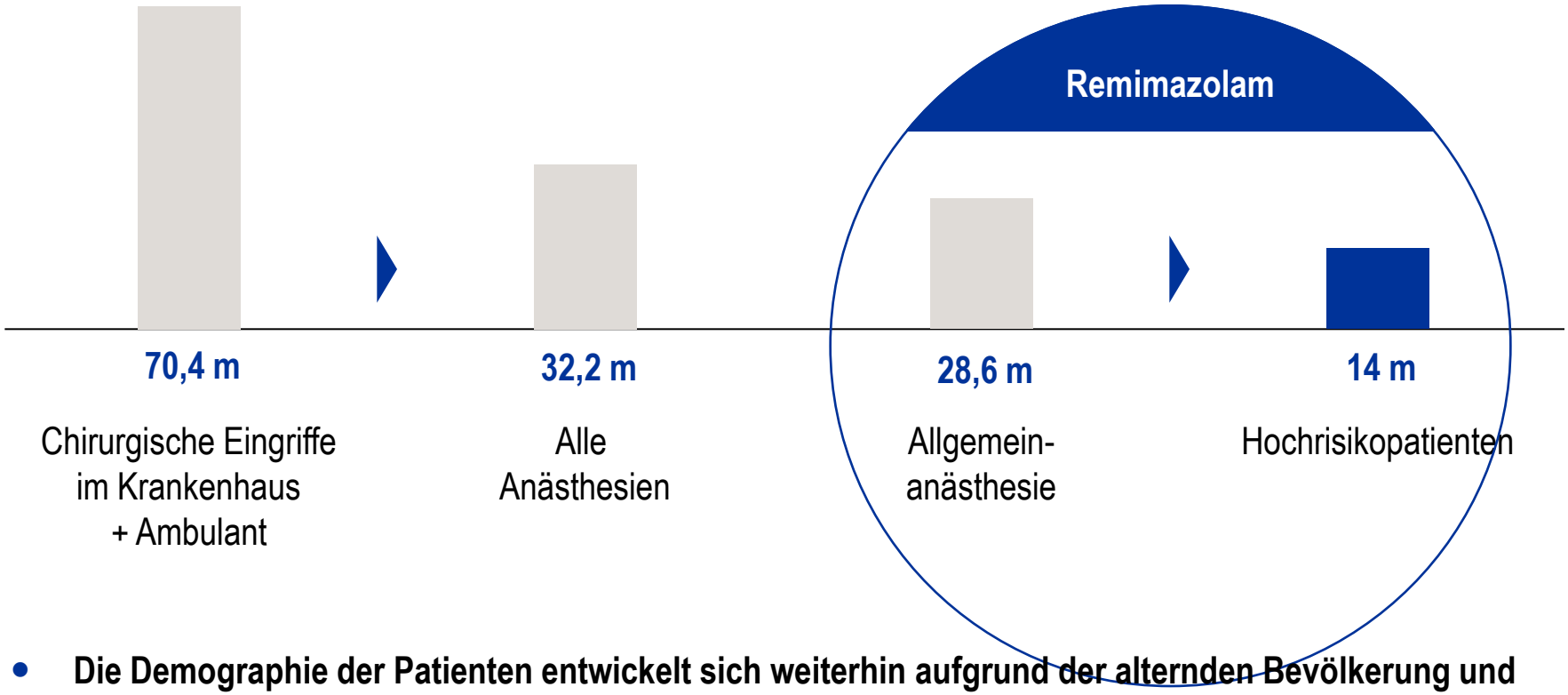
ANESTHESIOLOGY 2015; 123:79-91

- Baseline and intraoperative variables plus 30-day mortality were obtained for **104,401 adults** having noncardiac surgery lasting 60 min or longer.
- decreasing the minimum value of MAP that was sustained for more than 10 min was associated with higher odds of mortality when that minimum was less than 70 mmHg



PAION

Europa: Remimazolam-Zielgruppe – 14 Millionen Hochrisikopatienten



- **Die Demographie der Patienten entwickelt sich weiterhin aufgrund der alternden Bevölkerung und der Unterschiede zwischen dem funktionellen oder physischen Alter der Patienten im Vergleich zum tatsächlichen Alter.**
- **Eine Allgemeinanästhesie wird älteren Patienten häufiger angeboten als noch vor einigen Jahren, aber die Entscheidung ist individuell und abhängig von der Art der Operation, der zugrunde liegenden Erkrankung und der Beurteilung der allgemeinen körperlichen Gesundheit des Patienten, einschließlich der Begleiterkrankungen.**

Remimazolam – Außerhalb der USA und EU

Japan

→ **Leitindikation:** Allgemeinanästhesie

- Abgeschlossenes Entwicklungsprogramm
- Partnerschaft mit Mundipharma seit Dezember 2017
- Mundipharma plant, Zulassungsantrag 2018 einzureichen

Südkorea

→ **Leitindikation:** Allgemeinanästhesie

- Hana Pharm hat eine Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie in Südkorea gestartet
- Der Abschluss der Studie wird für 2018 erwartet
- Hana Pharm plant die Einreichung des Zulassungsantrags basierend auf dem japanischen Dossier

Remimazolam – Außerhalb der USA und EU

Russland – R-Pharm

→ **Leitindikation:** Allgemeinanästhesie

- R-Pharm hat Patientenrekrutierung einer Phase-III-Studie mit Remimazolam in der Allgemeinanästhesie in Russland im Mai 2018 erfolgreich abgeschlossen
- R-Pharm plant derzeit, den Marktzulassungsantrag Ende 2018 einzureichen

Türkei – TR-Pharm

→ Allgemeinanästhesie + Kurzsedierung

- Es ist geplant, einen Marktzulassungsantrag auf Grundlage des US-amerikanischen Dossiers oder des japanischen Dossiers einzureichen (je nachdem, was zuerst verfügbar ist)

Remimazolam – Außerhalb der USA und EU

Kanada – Pharmascience

→ **Leitindikation:** Kurzsedierung

- Pharmascience plant, auf Grundlage des US-amerikanischen Dossiers eine Marktzulassung in Kanada zu beantragen

China – Yichang Humanwell

→ Allgemeinanästhesie + Kurzsedierung

- Yichang Humanwell wird zwei klinische Studien mit Remimazolam in China durchführen
  - Eine Phase-III-Studie in der Kurzsedierung
  - Eine Phase-II-Studie in der Allgemeinanästhesie

€ 89 Mio. Meilensteinpotential und attraktive Royalties aus bestehenden Lizenzverträgen

	Upfront- und Meilensteinzahlungen		
	Bisher erhalten	Noch maximal ausstehend	Lizenzgebühren
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. € 3,6 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. € 88,6 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 %

PAION

Remimazolam – Sedierung auf der Intensivstation

PAION

Die Sedierung auf der Intensivstation ist ein attraktiver Markt

Krankenhaus | **Ambulanz**

Anästhesien in der Allgemeinen Chirurgie

Remimazolam

- Sedierung auf der Intensivstation
- Chirurgische Allgemeinanästhesie
- Kurzsedierung
- Kurzsedierung

- Die in Japan durchgeführte Studie ist eine gute Basis, um die Entwicklung fortzuführen
- PAION geht davon aus, dass dies in Kooperation mit den bestehenden Partnern realisiert werden kann

PAION

Ca. 14 Millionen Patiententage in den USA und der EU

- PAION schätzt, dass in der EU und den USA zusammen pro Jahr ungefähr 14 Millionen Patiententage auf Intensivstationen mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung anfallen

- Die Nachfrage nach besser steuerbaren und damit sichereren Wirkstoffen wie Remimazolam steigt angesichts der Tatsache, dass ältere Patienten viel häufiger an systemischen Gesundheitsproblemen leiden

- International renommierte Anästhesisten haben wiederholt bestätigt, dass die Sedierung auf der Intensivstation das größte Marktpotential aller Remimazolam-Indikationen besitzen könnte
  - Die Entwicklung ist jedoch aufgrund der Behandlung schwerstkranker Patienten mit dem höchsten Risiko für Nebenwirkungen verbunden
  - Daher hat zunächst die Entwicklung in der Allgemeinanästhesie Priorität für PAION
  - Die Entwicklung der Sedierung auf der Intensivstation erfordert zusätzliche Finanzmittel
  - Potential für gemeinsame Entwicklung zusammen mit PAIONs Partnern

Nächste Meilensteine für Remimazolam

2018

- Mögliche Einreichung von Dossiers in anderen Regionen
- Mögliche Einreichung Dossier in den USA (Cosmo)
- Mögliche Einreichung Dossier in Japan (Mundipharma)
- Beginn der EU-Phase-III-Studie

PAION

PAIONS Vision ist die Eigenvermarktung von Remimazolam in der EU

Drei Elemente bilden die Basis für die Vision von PAION

Zeit

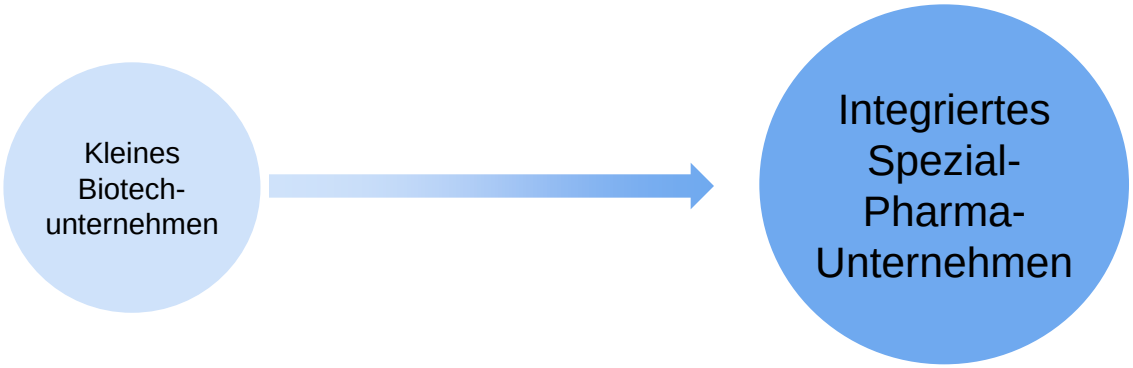
1 Beschleunigtes Lebenszyklus-Management von Remimazolam
Markteinführung in möglichst vielen Ländern in allen drei Indikationen und pharmazeutischen Formulierungen (z. B. intranasal für Kinder)

2 Vorwärtsintegration und kreative Partnerschaften
Vorwärtsintegration in ausgewählten Regionen mit kreativen Partnerschaften in anderen Märkten

3 Erweiterung des Portfolios
Akut- und Intensivmedizin

PAION

Vorwärtsintegration als notwendiger Schritt, um ein nachhaltiges und profitables Pharmaunternehmen zu werden



- PAION verfügt nicht über eine Technologieplattform, um ständig neue Produkte zu generieren und zu liefern
- Firmen mit nur einem Produkt riskieren Stagnation oder die Übernahme

- Um in seinem Bereich führend zu werden, ist die Vorwärtsintegration für PAION, vor allem in der EU, von wesentlicher Bedeutung
- Die Vorwärtsintegration reduziert das Risiko, keine Partner zu finden (es gibt keine transnationalen Anästhesieplayer in der EU)
- Für einzelne Länder ggf. reine Vertriebskooperation

Langfristig kann das Partnering teilweise durch eigene Kommerzialisierung und Distributionspartner ersetzt werden

	Chancen Heute	Zukünftige Chancen
EU	• Kurzsedierung: Start in UK und Frankreich • Gefolgt von einer breiteren europäischen Einführung	• Allgemeinanästhesie paneuropäisch, Sedierung auf der Intensivstation und Intranasale Anwendung in der Pädiatrie
USA	• Kurzsedierung für Gastroenterologen durch Partner • Kurzsedierung für andere Einsatzgebiete durch Partner	• Allgemeinanästhesie und/oder Sedierung auf der Intensivstation durch Partner
Rest der Welt	• Kurzsedierung und Allgemeinanästhesie durch Partner	• Sedierung auf der Intensivstation • Ggf. Distributoren für verbleibende Indikationen

PAION

„Life Cycle Management“ von Remimazolam & Erweiterung des Portfolios sind Zukunftsaufgaben

1

Intranasal/Pädiatrie

Anfangsinvestitionen überschaubar; intranasale Formulierung eröffnet neue Chancen

Investment nötig

2

Erweiterung des Portfolios

Opportunitätsgeschäft, das zusätzlich finanziert werden muss

Bezahlung mit Aktien (z.B. CeNeS-Aquisition)

3

Maximierung durch intelligente Partnerschaften

Unterschiedlich für jede Region, Balance zwischen Upfronts und zukünftigen Cashflows, z. B. Japan

Win-Win für beide Seiten – Deals untereinander daher nicht vergleichbar

PAION

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt:

PAION AG
Martinstraße 10–12
52062 Aachen – Germany

Phone +49 241 44 53-0
info@paion.com
www.paion.com

PAION

Punkt 2 der Tagesordnung

Beschlussfassung über die Entlastung der Mitglieder des Vorstands für das Geschäftsjahr 2017

Punkt 3 der Tagesordnung

Beschlussfassung über die Entlastung der Mitglieder des Aufsichtsrats für das Geschäftsjahr 2017

Punkt 4 der Tagesordnung

Beschlussfassung über die Bestellung des Abschlussprüfers und des Konzernabschlussprüfers sowie des Prüfers für eine etwaige prüferische Durchsicht des verkürzten Abschlusses und des Zwischenlageberichts sowie für eine etwaige prüferische Durchsicht zusätzlicher unterjähriger Finanzinformationen

Punkt 5 der Tagesordnung

Wahlen zum Aufsichtsrat

Punkt 6 der Tagesordnung

Beschlussfassung über die Schaffung eines Genehmigten Kapitals 2018 mit der Möglichkeit zum Ausschluss des Bezugsrechts und die Aufhebung des bestehenden genehmigten Kapitals sowie die entsprechende Änderung von § 4 Absatz 3 der Satzung

Punkt 7 der Tagesordnung

Beschlussfassung über die Erteilung einer neuen Ermächtigung zur Ausgabe von Wandelschuldverschreibungen, Optionsschuldverschreibungen, Genussrechten und/oder Gewinnschuldverschreibungen (bzw. Kombinationen dieser Instrumente) im Nennbetrag von bis zu EUR 125.000.000,00 mit der Möglichkeit zum Ausschluss des Bezugsrechts und die Schaffung eines neuen Bedingten Kapitals 2018 I unter gleichzeitiger Aufhebung der bestehenden Ermächtigung und des Bedingten Kapitals 2017 sowie die entsprechende Änderung von § 4 Absatz 4 der Satzung

Punkt 8 der Tagesordnung

Beschlussfassung über (i) die Ermächtigung zur Auflage eines Aktienoptionsprogramms 2018 unter Ausgabe von Aktienoptionen mit Bezugsrechten auf Aktien der PAION AG an Mitglieder des Vorstands der PAION AG und an Mitglieder der Geschäftsführungsorgane in- und ausländischer verbundener Unternehmen sowie an für die Entwicklung bzw. den Erfolg der Gesellschaft wichtige Mitarbeiter der PAION AG oder einer ihrer Konzerngesellschaften, (ii) die Schaffung eines neuen Bedingten Kapitals 2018 II zur Bedienung des Aktienoptionsprogramms 2018 sowie (iii) die entsprechende Änderung der Satzung