

In deze uitgave

- In perspectief
- Leonard Kruimer: Eerste half jaar
- West-Nijl koorts: blijvende dreiging?
- [Wat is AdVac®?](#)
- [Vragen van aandeelhouders](#)

Laatste nieuws

- [Crucell benoemt agenten om het marktpotentieel in Azië beter te kunnen benutten](#)
- [Crucell en Aeras maken voortgang bekend in tuberculose vaccinprogramma](#)
- [Crucell en de Amerikaanse marine tekenen overeenkomst voor het uittesten van een op AdVac® gebaseerd vaccin tegen miltvuur en pest](#)
- [Harvard en Crucell ontvangen NIH-subsidie van \\$19,2 miljoen voor ontwikkeling van nieuwe generatie AdVac®-vaccins](#)
- [Crucell maakt resultaten tweede kwartaal 2005 bekend](#)
- [Crucell maakt klinische ontwikkeling van menselijk monoklonaal antistofproduct tegen hondsdolheid bekend](#)
- [Crucell NV opties worden genoteerd op Euronext.liffe Amsterdam](#)
- [Fidelity Fonds koopt 5,13% aandeel in Crucell](#)
- [Menselijke monoklonale antistof tegen West-Nijlvirus lijkt veelbelovend in dierproeven](#)
- [Crucell maakt STAR\(TM\) samenwerking met Medarex bekend](#)
- [Crucell NV opties genoteerd op de Chicago Board Options Exchange](#)

Laatste licentieovereenkomsten

- [Crucell en DSM maken PER.C6® licentieovereenkomst met Chiron bekend](#)
- [Crucell en DSM maken PER.C6® licentieovereenkomst met Symphogen bekend voor polyklonale antistofproductie](#)
- [Crucell en DSM tekenen PER.C6®](#)

In perspectief

2003 was een jaar waarin Crucell een belangrijke overstap maakte van een bedrijf gericht op technologie naar een bedrijf gericht op het ontwikkelen van eigen vaccins en antistoffen - een enorme verandering. In 2004 hebben wij die koers kunnen vasthouden en hebben wij een aantal belangrijke nieuwe partnerovereenkomsten gesloten voor het ontwikkelen van vaccins.

Maar zoals onze missie en strategie ook duidelijk aangeven, zijn vaccins voor Crucell maar één kant van de medaille. In 2004 heeft onze Antibody Discovery Group twee belangrijke successen kunnen melden: het ontdekken van antistoffen tegen SARS en hondsdolheid. En onlangs hebben wij onze plannen bekendgemaakt voor de klinische ontwikkeling van ons antistofproduct tegen hondsdolheid op basis van twee menselijke monoklonale (d.i. afkomstig van een unieke set gekloneerde cellen) antistoffen. Sindsdien hebben we ook nog de ontdekking kunnen aankondigen van een antistof die bescherming biedt tegen het West-Nijlvirus, wat een goede aanvulling vormt op ons werk aan een vaccin tegen het West-Nijlvirus.

Dit zijn stuk voor stuk spannende ontwikkelingen. Dit deel van onze activiteiten zal kunnen profiteren van de resultaten van de institutionele aandelenemissie op 10 mei jongstleden, waarmee wij meer dan € 50 miljoen wisten binnen te halen. De bestaande financiële reserves van Crucell waren bestemd om het klinisch onderzoek binnen onze vaccinprogramma's af te kunnen ronden. Dat is onze primaire taak en nieuwe mogelijkheden, hoe veelbelovend ook, mogen die niet in gevaar brengen. Maar volgens ons zijn we nu zelfs in een betere positie om volledig profijt te kunnen trekken van deze en andere opwindende nieuwe ontwikkelingen. We kunnen het volle potentieel gaan benutten van onze groeiende portfolio aan producten en technologieën.

Crucell is een ambitieuze onderneming. Wij hebben zo'n sterke positie bereikt doordat wij ons volledig richten op het bestrijden van infectieziekten en vastbesloten zijn om te zorgen dat elk van onze belangrijkste producten ook werkelijk op de markt komt. Nu kunnen we onze activiteiten uitbreiden en onze positie verder versterken door het volledige potentieel van onze eigen technologieën te benutten

Aankomende activiteiten

U kunt een up-to-date lijst van belangrijk nieuws voor investeerders en andere activiteiten vinden op www.crucecell.com, onder Investors. Hieronder een aantal activiteiten die gepland staan voor de komende maanden:

- Crucell presenteert op de UBS Global Life Sciences Conference in New York, welke plaatsvindt van 26-29 september 2005. Klik hier voor meer informatie.

- Crucell publiceert derde kwartaalcijfers op 17 oktober 2005 om 13.30 uur. Een conference call vindt een uur later plaats, en een live audio webcast zal beschikbaar zijn via de homepage van [Crucell's website](#).

- De vraag naar de mogelijkheid voor een bedrijfsbezoek is groot en de bedrijfsbezoeken voor 2005 zijn helemaal volgeboekt. We proberen om aan alle verzoeken te voldoen en nieuwe data voor 2006 zullen zo snel mogelijk op [de website](#) worden aangekondigd.

Financieel overzicht

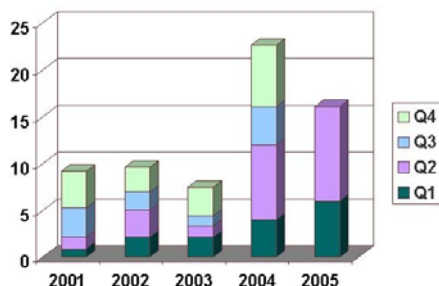
Kerngetallen eerste helft 2005 (€ miljoen, behalve nettoverlies per aandeel)

	H1 2005	% change	H1 2004
Omzet	16,1	34%	12,0
Nettoverlies	(8,7)	(4%)	(9,1)
Nettoverlies per aandeel	(0,23)	(8%)	(0,25)

Liquide middelen op:

30 juni 2005	120,3
31 december 2004	76,7

Omzet per kwartaal (€ miljoen)



zonder de aandacht voor onze kernactiviteiten te laten verslappen. Wij verwachten dat het een spannende en veelbelovende tijd wordt om Crucell's programma's te volgen. Wij danken u daarom voor uw steun.

Ronald Brus
President & CEO

Leonard Kruimer: Eerste half jaar 2005

Crucell's resultaten over het tweede kwartaal van 2005, die op 18 juli werden bekendgemaakt, lieten eenzelfde solide stijging van de inkomsten zien als het jaar 2004 en het eerste kwartaal van 2005. CQR vroeg Chief Financial Officer Leonard Kruimer de successen van de onderneming in het eerste halfjaar nader toe te lichten.

CQR: De inkomsten over de eerste helft van 2005 waren € 4,1 miljoen hoger dan over dezelfde periode in 2004. Waar komt die groei vandaan?

LK: Eigenlijk overall: je kunt zien dat onze inkomsten uit licenties en het bedrag aan overheidssubsidies in het eerste haljaar allebei wat zijn gestegen. Maar de grootste toename van inkomsten komt door de stijging van de serviceomzet met € 3 miljoen, die daarmee steeg tot € 5,1 miljoen over het eerste halfjaar. En dat is weer gerelateerd aan de extra onderzoeksactiviteiten waar onze partners ons voor betalen.

CQR: Als we geen rekening houden met de opbrengst van de aandelenemissie in mei, bedroeg de kas-uitstroom ('cash burn') meer dan € 10 miljoen. Toch houdt Crucell een richtlijn voor het gehele jaar aan van € 15 - 20 miljoen. Betekent dit dat jullie verwachten in de tweede helft van 2005 een geringer beroep te hoeven doen op de financiële reserves?

LK: Je moet onze richtlijn voor de kas-uitstroom van € 15-20 miljoen vergelijken met de € 10 miljoen van vorig jaar. Die stijging weerspiegelt de sterke groei van onze ontwikkelingsactiviteiten. Maar voor een heel groot gedeelte van dat werk worden we betaald, zoals bijvoorbeeld voor wat we samen met Sanofi doen tegen griep en met het Amerikaanse leger tegen Ebolakoorts. Als ik vooruitkijk, verwacht ik dat we daar zeker erg druk mee blijven - eerder meer dan minder. Bovendien willen we de kasinstroom uit licenties, serviceactiviteiten, partnerovereenkomsten en subsidies zo hoog mogelijk houden. We zullen waarschijnlijk besluiten om ons werk aan antistoffen en eiwitten op te voeren. Als we dit doen, dan is het mogelijk dat we onze aanvankelijke schatting overtreffen, maar dit zal dan gefinancierd worden uit de aandelenemissie van mei. Al met al staan we daarom nog steeds achter onze eerdere raming voor de 'cash burn'.

CQR: Was er in de resultaten over het tweede kwartaal ook sprake van inkomsten uit de griep- en Ebolacontracten?

LK: Nee. De manier waarop die contracten werken, is in principe zo dat wij een deel krijgen van de inkomsten van onze contractpartners, gebaseerd op hoeveel werk wij voor ze doen. In feite zijn we gewoon een onderaannemer. Dat betekent dat je een subsidie zoals Sanofi Pasteur heeft gekregen voor griep moet zien als een soort kredietbrief van de Amerikaanse regering, waar je een beroep op kunt doen als je bepaalde werkzaamheden hebt verricht. Dus dat geld komt niet allemaal gelijkmatig verdeeld over de periode naar je toe. Nee, je krijgt het stukje bij beetje, naar gelang je het werk uitvoert. En dat is erg aantrekkelijk voor onze inkomstenstroom, omdat het over langere tijd loopt.

CQR: Het bericht over de resultaten over het tweede kwartaal maakte ook melding van een tweede 'mijlpaal' betaling uit de DSM-alliantie. Verwacht u nog andere mijlpalen in de tweede helft van 2005?

LK: Dit jaar zijn er geen verdere mijlpalen vanuit DSM te verwachten. Dit was een betaling voor prestaties onder een bestaand contract.

West-Nijl koorts: een blijvende dreiging?

Vóór 1999 was het West-Nijlvirus een van de vele tropische ziekten waar men zich weinig om bekommerde, omdat hij nog nooit op het westelijk halfrond was aangetroffen. Maar in vijf seizoenen verbreidde het virus zich van de Oostkust van de Verenigde Staten naar de Westkust en waren er in bijna alle staten mensen ziek geworden. Het virus wordt op mensen en sommige dieren overgedragen door de beet van muggen die zich eerder tegoed hebben gedaan aan het bloed van geïnfecteerde vogels, die het reservoir voor het virus vormen. Dat betekent ook dat een van de waarschuwingssignalen dat de ziekte er weer staat aan te komen, een alarmerende sterfte onder vogels is. Het West-Nijlseizoen 2005 is inmiddels alweer begonnen.

Zo'n 80 procent van de mensen die met het virus worden besmet, vertonen helemaal geen symptomen. 20 procent daarentegen, krijgt 'West-Nijlkoorts', een ziekteverschijnsel dat zich uit in koorts, hoofdpijn, lichaamsspijn, huidontstekingen en opgezwollen lymfeklieren. Eén op de 150 krijgt een ernstiger vorm van de ziekte, bekend als West-Nijlencefalitis of -meningitis, hersenvliesontstekingen die kunnen leiden tot stuiptrekkingen, verlammingen, coma en in de ergste gevallen tot de dood. De vraag is nu of het West-Nijlvirus in de Verenigde Staten even snel zal verdwijnen als het is gekomen, of dat het een blijvende dreiging vormt.

Sinds de ziekte in de zomer van 1999 voor het eerst de krantenkoppen haalde in New York, hebben meer dan 17.000 Amerikanen de ziekte in meerdere of mindere mate gehad. Het totaal aantal sterfgevallen is nu bijna 700. Het overgrote deel van de ziektegevallen werd in de afgelopen drie zomerseizoenen gemeld. In 2003 en 2004 waren er meer dan 250 sterfgevallen en hoewel dat aantal in 2004 daalde tot 100 doden, bereiden de gezondheidsautoriteiten zich voor op mogelijk weer een moeilijk jaar. Dit jaar zijn er nu al meer dan 800 meldingen van de ziekte, waarvan 18 met dodelijke afloop. De ergste besmettingshaarden zijn onder andere Californië en Louisiana. Het Ministerie van Gezondheid van de staat Californië meldt dat er meer muggen met het virus zijn besmet dan vorig jaar, toen die staat het ergst getroffen was.

Dat het aantal ziektegevallen in 2004 terugliep, kan betekenen dat de Amerikanen de lessen met betrekking tot het voorkómen van de ziekte ter harte beginnen te nemen: insmeren met insectenwerende middelen, horren gebruiken op deuren en ramen en zorgen dat er geen stilstaand water bij hun huis is waarin muggen hun eieren kunnen leggen. Maar er is vrijwel niets dat erop duidt dat het virus minder voorkomt, zodat het ontwikkelen van vaccins en medicijnen om de ziekte te voorkomen en te behandelen een hoge prioriteit blijft houden. Dat blijkt ook nog weer eens uit het feit dat de ziekte ook in West-Europa begint op te duiken. In de afgelopen jaren werden er al ziektegevallen gemeld vanuit Frankrijk. Vorig jaar kwamen twee Ierse toeristen, die naar de Algarve in Zuid-Portugal waren geweest, met West-Nijlkoorts thuis. En zeer onlangs werd vastgesteld dat het virus ook voorkomt in vogels in Engeland.

In juni maakte Crucell bekend een antistof te hebben ontdekt die bescherming biedt tegen het West-Nijlvirus. Dat vormt een belangrijke aanvulling op het lopende werk aan een vaccin, waarvoor het klinisch onderzoek binnenkort van start gaat. Terwijl het vaccin is bedoeld om infectie te voorkomen bij ouderen, die het grootste risico lopen om de meest ernstige vorm van de ziekte te krijgen, kan de antistof worden gebruikt bij mensen die al besmet zijn. Dit om te voorkomen dat zij een mogelijk dodelijke hersenvliesontsteking krijgen. Crucell is ervan overtuigd met deze twee elkaar aanvullende ontwikkelingsprogramma's een belangrijke bijdrage te kunnen leveren aan het bestrijden van deze nieuwe bedreiging van de volksgezondheid.

Wat is AdVac®?

Crucell's AdVac® technologie heeft deze maand weer tweemaal prominent in het nieuws gestaan. Eerst kreeg het samenwerkingsverband tussen Crucell en

de Harvard Medical School, dat zich al twee jaar bezighoudt met het verder ontwikkelen van de AdVac® technologie, een subsidie van USD 19,2 miljoen van de Amerikaanse National Institutes of Health (NIH) voor de ontwikkeling van nieuwe, op adenovirusvectoren gebaseerde, vaccins tegen HIV/AIDS. Twee weken later tekende Crucell een samenwerkingsovereenkomst (Cooperative Research and Development Agreement of CRADA) met de Amerikaanse marine voor het ontwikkelen van vaccins tegen miltvuur (anthrax) en pest in het kader van de bestrijding van bioterrorisme. Deze overeenkomst is geënt op die met het Vaccine Research Center (VRC) van de NIH voor de bestrijding van Ebolakoorts.

De AdVac® technologie stond al centraal bij Crucell's ontwikkelingsprogramma voor een malariavaccin, en is vorig jaar ook in licentie genomen door het International Aids Vaccine Initiative (IAVI) voor het ontwikkelen van vaccins tegen AIDS. Dus wat houdt AdVac® nou precies in en wat zijn er de voordelen van?

AdVac® gebruikt adenovirussen als 'vectoren', oftewel als dragers om zo afweeropwekkend materiaal rechtstreeks in het immuunsysteem van de mens te brengen. Adenovirussen, een groep virussen die aandoeningen aan de bovenste luchtwegen, zoals verkoudheid, veroorzaken, zijn goed bruikbaar als vector omdat het erg gemakkelijk is er ander genetisch materiaal in te brengen en omdat zij gemakkelijk en goedkoop op grote schaal kunnen worden geproduceerd. Een of meer genen van het virus worden verwijderd en vervangen door een stukje DNA dat de code bevat voor de eiwitten die nodig zijn om de betrokken ziekte te bestrijden. Het resultaat is een vector die als eigenschap heeft dat deze zichzelf niet onafhankelijk kan vermenigvuldigen, vermomd als een virus dat in menselijke cellen kan binnendringen. Op die manier kunnen antistoffen worden ingebracht in het immuunsysteem zonder dat er van enige feitelijke infectie sprake is.

Deze benadering biedt tot op dit moment de meeste hoop voor het produceren van een vaccin tegen AIDS. Merck is inmiddels gestart met Fase II klinisch onderzoek met zijn HIV vaccin dat gebruik maakt van adenovirusvectoren die zijn geproduceerd met behulp van onze PER.C6® technologie. Dat is op dit moment het meest geavanceerde kandidaatvaccin. Anders dan gebruikelijk is de werking van vaccins zoals dat van Merck niet gebaseerd op het principe van het opwekken van antistoffen die het virus neutraliseren. Dit type veroorzaakt juist een krachtige reactie van de T-cellen, de voornaamste afweercellen van het immuunsysteem. Daardoor wordt de hoeveelheid virus in het lichaam sterk gereduceerd en blijft de infectie onder controle. Een dergelijk effect is ook van belang voor de effectieve werking van een vaccin

tegen tuberculose. Wij zijn daarom een partnerovereenkomst aangegaan met de Aeras Global TB Vaccine Foundation om AdVac® te gebruiken om het bestaande TBC-vaccin te verbeteren.

Het voordeel van AdVac® is dat het een oplossing biedt voor een van de belangrijkste problemen bij het gebruik van adenovirussen als vectoren. De meestgebruikte vector, bekend onder de aanduiding serotype 5, komt zeer veel voor bij de mens: bij meer dan 35% van de bevolking in Europa en Amerika en bij meer dan 90% in Afrika ten zuiden van de Sahara. In het algemeen betekent dit dat men al immuun is tegen die vector, waardoor de immuunreactie veel minder sterk is en een vaccin dat daarvan gebruik maakt dus ook veel minder effectief. Met de AdVac® technologie kunnen wij dit probleem omzeilen door gebruik te maken van serotypes die veel minder vaak voorkomen bij de mens, maar die even geschikt zijn om als vector te worden ingezet.

Vragen van aandeelhouders

Q: Crucell neemt sinds kort de 'Crucell's Licensing Program Disclosure Policy' op aan het einde van ieder persbericht waarin een PER.C6® licentieovereenkomst wordt bekendgemaakt. Betekent dit dat er iets is veranderd in de licentievoorwaarden of in de partnerovereenkomst met DSM?

A: Nee. Er is niets veranderd. Het is alleen maar bedoeld om uit te leggen waarom Crucell zichzelf verplicht acht alle licentieovereenkomsten bekend te maken, ongeacht wat de mogelijke inkomsten uit die overeenkomst zouden kunnen zijn. Het wordt een vast onderdeel van alle toekomstige persberichten over licentieovereenkomsten.

Q: Wordt het bestrijden van bioterrorisme steeds belangrijker als bron van financiering voor de activiteiten van Crucell?

A: Crucell is er trots op te kunnen meewerken aan het inperken van de dreiging van bioterrorisme. Maar het strategisch belang van overeenkomsten als de recente samenwerking met de Amerikaanse marine ligt voor het werk van Crucell vooral in de extra ervaring die wij ermee opdoen met het doorontwikkelen van onze technologieën. Crucell's belangrijkste doelstelling blijft het op de markt zetten van vaccins en antistoffen. En die markten bestaan los van de dreiging van bioterrorisme. Onze producten zullen misschien niet direct profiteren van initiatieven als de Bioshield Act in de Verenigde Staten. Wat voor ons belangrijk is, is vooral de ervaring die we ermee opdoen, het feit dat we meer

leren over wat er mogelijk is met onze technologieën.
En die ervaring is weer van belang voor ál ons
ontwikkelingswerk.

Vragen, suggesties, opmerkingen? Neem contact op met Crucell

Harry Suykerbuyk
Director Investor Relations and Corporate Communications

Postal Adress:
P.O. Box 2048
2301 CA Leiden
The Netherlands

Tel: +31(0) 71 5248718
Fax: +31(0) 71 5248935
ir@crucell.com

If you believe that you received this message in error or do not wish to receive further emails, please [click here](#)
This newsletter contains forward-looking statements that involve inherent risks and uncertainties. We have identified certain important factors that may cause actual results to differ materially from those contained in such forward-looking statements. For information relating to these factors please refer to our Form 20-F, as filed with the U.S. Securities and Exchange Commission on February 27, 2004, and the section entitled "Risk Factors". The company prepares its financial statements under generally accepted accounting principles in the United States (US GAAP).
©2004 Crucell N.V.