

### In deze uitgave

- In perspectief: Het nieuwe Crucell
- Kruimer: De resultaten over 2005
- [Wij stellen u voor: Berna Biotech](#)
- [Over klinisch onderzoek](#)
- [Vragen van aandeelhouders](#)

### Laatste nieuws

- [Crucell kiest voor IFRS als grondslag voor de financiële verslaglegging en maakt financiële kalender 2006 bekend](#)
- [Crucell verkoopt Rhein Biotech GmbH aan Dynavax](#)
- [Crucell maakt goedkeuring bekend van Quinvaxem\(tm\) vaccin in Korea](#)
- [Eerste handelsdag aandelen Crucell op Zwitserse beurs](#)
- [Crucell maakt resultaten 2005 bekend](#)
- [Aandeelhouders Berna maken weg vrij voor combinatie met Crucell](#)
- [Aandeelhouders Crucell keuren ruilbod op Berna Biotech goed](#)
- [Crucell en WRAIR tekenen overeenkomst \(CRADA\) om de PER.C6@ technologie te evalueren voor het ontwikkelen van flavivirus-vaccins](#)
- [Crucell en DSM gaan ontwikkeling van licentiëringsactiviteiten voor PER.C6@ productietechnologie voor eiwitten en monoklonale antistoffen verder versterken en uitbreiden](#)
- [Crucell krijgt toestemming en start rekrutering voor Fase 1 klinisch onderzoek West-Nijlvaccin](#)

### Laatste licentieovereenkomsten

- [Crucell en DSM Biologics maken PER.C6@ licentieovereenkomst met UCB bekend](#)
- [Crucell en DSM maken PER.C6@ licentieovereenkomst met UMN Pharma bekend](#)
- [Crucell en Ark Therapeutics breiden PER.C6@ overeenkomst uit met commerciële licentie](#)
- [Crucell tekent STAR\(tm\) licentieovereenkomst voor onderzoek met XOMA](#)
- [PER.C6@ nu ook gebruikt in Canada door nieuwe contractproductie-overeenkomst](#)

### In perspectief: Het nieuwe Crucell

Er is nauwelijks een periode in de geschiedenis van Crucell geweest die meer bewogen was dan de maanden die zijn verlopen sinds onze laatste nieuwsbrief. Maar vandaag kan ik dan ook met veel genoegen spreken over het nieuwe Crucell.



Wij zijn altijd al een onderneming geweest gedreven door ambitie en die haar innovatieve technologieën toepaste op qua medicijnen en markten onontgonnen terrein om zo waarde te scheppen voor onze aandeelhouders. Met de overname van Berna Biotech hebben we 100 jaar ervaring op het gebied van het ontwikkelen en vervaardigen van vaccins binnengehaald en zijn we sterker en beter dan ooit toegerust voor verdere groei. Wij zijn nu een onderneming die duidelijk op de wereldkaart staat, met meer dan 950 werknemers en substantiële productielocaties. Wij staan klaar om werkelijk grote, nieuwe stappen te zetten op het gebied van productontwikkeling.

Wij zijn al bezig nieuwe en gevestigde technologieën te laten samenwerken. Wij werken hard aan het uitbreiden van ons bereik op het gebied van marketing en verkoop. Wij richten ons er nu op onze producten die al op de markt staan te combineren met onze uitstekende pijplijn aan nieuwe vaccins. En wat nog belangrijker is, wij gaan onze leidende positie in vaccins gebruiken om nieuwe markten aan te boren en andere terreinen op het gebied van medicijnen te betreden waar nog meer groeimogelijkheden bestaan, zoals antistoffen en therapeutische eiwitten.

Door het combineren van Crucell en Berna Biotech zullen wij effectief kunnen concurreren en krijgen wij als de leidende onafhankelijke vaccinproducent in operationele zin de nodige kritische massa, terwijl we tegelijkertijd de financiële kracht verwerven die nodig is om ons innovatiepotentieel ten volle te benutten. Het is een spannende tijd om deel uit te maken van Crucell. Onze ambities zijn groot en wij zullen er hard aan werken om het resultaat voor u als investeerder in onze onderneming, als beloning voor de steun die u ons biedt, even groot te laten zijn.

Ronald Brus  
Chief Executive Officer

### De resultaten over 2005 - Leon Kruimer

Hoewel de resultaten van Crucell over 2005 weliswaar pal achter de aankondiging kwamen dat op 23 januari het ruilbod van Crucell op Berna Biotech was geslaagd, waren ze toch

- [Crucell maakt tweede PER.C6® licentieovereenkomst met Merial bekend](#)

- [Crucell en DSM maken tweede PER.C6® licentieovereenkomst met Ferring Pharmaceuticals bekend](#)

- [Crucell en DSM maken PER.C6® licentieovereenkomst met ZyStor Therapeutics bekend](#)

- [Crucell maakt STAR\(tm\) licentieovereenkomst met Genzyme bekend](#)

- [Crucell maakt PER.C6® licentieovereenkomst met Vakzine Projekt Management bekend](#)

## Aankomende activiteiten

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

- Analyst Briefing, 27 april 2006. Een audio webcast zal beschikbaar zijn via [www.crucell.com](http://www.crucell.com).

- Crucell is aanwezig op de [IEX Biotech Dag](#) op 20 mei 2006, in het Holiday Inn in Leiden.

- Crucell publiceert eerste kwartaalcijfers 2006 op dinsdag 23 mei 2006 om 08.00 uur. Een conference call vindt plaats om 14.00 uur, en een live webcast zal beschikbaar zijn via [www.crucell.com](http://www.crucell.com).

- Crucell's Jaarlijkse Algemene Vergadering van Aandeelhouders vindt plaats op 2 juni 2006 in Leiden.

- Crucell presenteert op de ABN AMRO Benelux Investor Conference op 8 juni 2006 in Amsterdam.

- Crucell presenteert op de 5th Annual Needham Biotechnology and Medical Technology [Conference](#) in New York, welke plaatsvindt op 15 juni 2006.

- Vanwege de enorme belangstelling voor Crucell's bedrijfsbezoeken, zijn alle bezoeken voor dit jaar volgeboekt. Het is daarom niet meer mogelijk u op te geven voor een van de geplande bezoeken. Nieuwe data voor 2007 zullen eind 2006 bekend worden gemaakt, en vanaf dan is het ook weer mogelijk u voor een bedrijfsbezoek op te geven.

## Financieel overzicht

**Kerngetallen Q4 2005**  
(€ miljoen, behalve nettoverlies per aandeel)

	Q4 2005	% verandering	Q4 2004
Omzet	12.1	+85.4%	6.5
Nettoverlies	(3.2)	(53.3%)	(6.8)
Nettoverlies per aandeel	(0.08)	(55.6%)	(0.18)

indrukwekkend genoeg om eveneens de aandacht te trekken. Chief Financial Officer Leon Kruimer kijkt terug op wat er in 2005 is bereikt en vooruit naar hoe het wellicht zou kunnen gaan lopen voor het nieuwe Crucell.

**CQR:** Wat ziet u als het belangrijkste aspect van de resultaten van Crucell over 2005?

**LK:** In het afgelopen jaar hebben we opnieuw laten zien dat het bedrijfsmodel van Crucell werkt. Onze inkomsten stegen, terwijl we onze 'cash burn' goed in de hand hielden. De netto kasuitstroom voor operationele activiteiten, investeringen en financiering bleef helemaal onderin de bandbreedte die wij als streefdoel voor het jaar hadden afgegeven. Na het succesvolle jaar 2004 behaalden we opnieuw een forse inkomstengroei van nu 66% - een duidelijke indicatie van hoe onze ontwikkelings- en licentieactiviteiten de krachtige motor vormen achter onze voortdurende resultaatverbetering. Wij verwachten dat ons samengaan met Berna Biotech ons een stevige basis zal geven voor verdere versnelde groei.



**CQR:** Kunt u al iets zeggen over uw verwachtingen voor de kasuitstroom voor de gecombineerde onderneming in 2006?

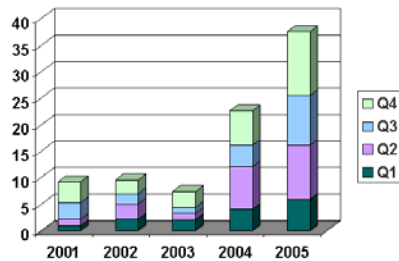
**LK:** Nu we nog volledig bezig zijn met de integratie van Crucell en Berna Biotech, kunnen we op dit punt nog geen verwachting voor 2006 afgeven. We moeten eerst zorgvuldig samen met Berna naar onze gecombineerde plannen gaan kijken en keuzes maken over hoe we ons geld voor onderzoek en ontwikkeling gaan uitgeven en waarin we gaan investeren. We hebben nu al geweldige stappen voorwaarts gemaakt in ons integratieproces, maar wanneer we het hebben over de financiële consolidatie, dan staan we duidelijk nog maar aan het begin. Zodra wij onze plannen hebben geconsolideerd, zullen we de markt daarvan in kennis stellen en een eerste verwachting afgeven. Het zou niet verstandig zijn daar nu al over te speculeren.

**CQR:** Hebben jullie al een tijdschema bepaald voor het aankondigen van de financiële resultaten gedurende het komende jaar?

**LK:** Dat hebben we. Ons eerste kwartaalresultaat zal worden bekendgemaakt op 23 mei 2006. Dat is een maand later dan gebruikelijk, maar we rapporteren nu ook over een veel grotere onderneming. Met de overname van Berna is Crucell meer dan drie keer zo groot geworden en, zoals ik al zei, we hebben de komende maanden nog heel wat werk te verzetten op het gebied van consolidatie en integratie. Vervolgens zullen we de resultaten over het tweede kwartaal bekendmaken op 29 augustus, over het derde kwartaal op 14 november, en het jaarresultaat over 2006 zal worden bekendgemaakt op 13 februari volgend jaar.

**Liquide middelen op:**

31 december 2005 111.7  
31 december 2004 76.7

**Omzet per kwartaal  
(€ miljoen)****Wij stellen u voor: Berna Biotech**

**Berna** >B-  
a Crucell Company

Berna Biotech biedt Crucell meer dan 100 jaar aan geschiedenis en ervaring op het gebied van vaccins. Berna werd gesticht in 1898 als het Zwitserse Serum en Vaccin Instituut Bern en ontwikkelde zich verder door de fusie van twee ondernemingen die aan de wieg stonden van enkele van de belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen aan het eind van de 19e eeuw. De belangrijkste daarvan was wel het Lancy-Vaxina vaccin tegen pokken, dat het belangrijkste middel zou worden in de wereldwijde strijd om de pokken volledig uit te roeien. Zelfs na een eeuw werd dit vaccin opnieuw van belang door de angst voor bioterrorisme na de aanslagen op het World Trade Center op 11 september 2001.

Dit alleen al maakt Berna een belangrijke speler in de geschiedenis van de strijd tegen infectieziekten, maar gedurende de gehele 20e eeuw en tot op de dag van vandaag heeft de onderneming een aanzienlijke bijdrage geleverd aan het verder ontwikkelen van vaccins. De onderneming vervaardigt volledig eigentijdse vaccins op het gebied van ademhalingsaandoeningen, kinder- en reisziekten.

Net als bij Crucell maakt onderzoek naar vaccins tegen influenza (griep) een belangrijk deel uit van het onderzoek- en ontwikkelingswerk van Berna. Na eerst met succes Inflexal® te hebben vervaardigd - een influenzavaccin op basis van het gehele virus - ontwikkelde Berna vervolgens op basis van een geheel nieuw, geotrooieerd procédé Inflexal V®. Inflexal V® is een virosomaal vaccin. Virosomen zijn kleine bolvormige virusdeeltjes die in hun membranen bepaalde virus-eiwitten bevatten. Die eiwitten maken dat de virosoom-membranen kunnen samensmelten met cellen van het immuunsysteem en op die manier hun inhoud - de vaccinspecifieke antigenen - direct in hun doel kunnen doen binnendringen. Zodra zij de antigenen hebben afgeleverd, worden de virosomen volledig door de cel afgebroken. Berna produceert ook een virosomaal vaccin tegen hepatitis A, bekend onder de naam Epaxal®. Dit is het enige vaccin waarin geen aluminium voorkomt. Het wordt bijzonder goed getolereerd en is zeer effectief. Vivotif®, het eerste orale levende, verzwakte anti-tyfusvaccin is een ander uniek vaccin van Berna op het gebied van reisziekten.

Ondanks zijn rijke geschiedenis heeft Berna de blik duidelijk niet op het verleden gericht. De onderneming is actief op tal van researchgebieden en nieuwe technologieën, waardoor UNICEF Berna beschouwt als een van de meest innovatieve vaccinproducenten ter wereld. In combinatie met Crucell, dat al vooraan staat op het gebied van innovatieve technologieën in de strijd tegen infectieziekten, liggen de grootste successen voor Berna ongetwijfeld nog vóór ons.

**Wij stellen u voor: Kuno Sommer**

Kuno Sommer, eerder CEO van Berna Biotech, is benoemd tot Chief Business Officer van Crucell:

"Ik zie het feit dat wij erin zijn geslaagd de fusie tussen Berna Biotech en Crucell tot een goed einde te brengen als een geweldige



goed einde te brengen als een geweldige prestatie en bijzonder goed nieuws voor onze beide ondernemingen. Deze fusie is een belangrijke mijlpaal in onze lange en succesvolle geschiedenis omdat wij hiermee vooraan komen staan op de startlijn voor de verdere ontwikkelingen in onze bedrijfstak.

"Berna Biotech brengt een enorme hoeveelheid kennis van zaken in op het gebied van het ontwikkelen, vervaardigen, marketen en verkopen van vaccins in tal van landen over de hele wereld, wat perfect past bij de kennis en ervaring van Crucell met het ontwikkelen van nieuwe technologieën.

"Wij moeten ons nu allemaal concentreren op het opbouwen van een nieuwe organisatie die de beste kanten van beide partijen verenigt, om een nóg sterkere onderneming te creëren. Doen we dat op de juiste manier en slagen we erin Berna Biotech en Crucell goed in elkaar te passen - en ik ben ervan overtuigd dat we dat kunnen -, dan hebben we een bijzonder sterke combinatie met een geweldig groeipotentieel en met het zelfvertrouwen dat je nodig hebt om met succes te kunnen concurreren op de wereldmarkt van morgen."

---

### **Klinisch onderzoek: Wat houdt dat in?**

In december 2005 ging het klinisch onderzoek met het Crucell vaccin tegen het West-Nijlvirus van start - het eerste van de kandidaat-vaccins van de onderneming waarmee dat gebeurde. In 2006 volgen naar alle waarschijnlijkheid de programma's voor vaccins tegen Ebola, malaria en influenza. De onderzoek- en ontwikkelingsteams van Crucell werken er al jarenlang naar toe, maar wat houdt dat klinisch onderzoek nu precies in?

Klinisch onderzoek voor nieuwe vaccins is bedoeld om vast te stellen of de voorgestelde nieuwe medicijnen veilig en effectief zijn bij gebruik in mensen. Voordat het dit stadium bereikt, is een dergelijk vaccin doorgaans al enkele jaren in ontwikkeling en heeft het stringente preklinische tests ondergaan. Crucell heeft in de afgelopen periode regelmatig verslag gedaan van de resultaten van preklinisch onderzoek.

Het klassieke klinisch onderzoek beslaat drie fasen, in elk waarvan er gegevens en informatie worden verzameld over een medicijn en zijn prestaties. Dat vormt dan de basis voor een dossier dat aan de toelatingsautoriteiten wordt voorgelegd om marktgoedkeuring te verkrijgen. Het doel van fase I van het klinisch onderzoek is doorgaans het veiligheidsprofiel van een nieuw medicijn te bepalen door het uit te proberen op een kleine groep (10-50) gezonde volwassen vrijwilligers. De effectiviteit komt aan de orde in fase II, wanneer er ook voor het eerst sprake is van de doelgroep van het geneesmiddel (een 50-100 personen). Dan worden er ook verschillende doseringen uitgeprobeerd om de optimale dosering vast te stellen. Fase III van de klinische studie heeft dan de vorm van een grootschalig onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel in de betrokken patiëntendoelgroep, waarbij doorgaans meer dan 3000 mensen zijn betrokken. In tegenstelling tot wat algemeen wordt gedacht, bestaan deze drie fasen niet ieder uit één enkele studie. Meestal worden er in elke fase tal van afzonderlijks studies uitgevoerd, die allemaal bedoeld zijn om de gegevens te genereren die nodig zijn om de volgende stap te kunnen nemen.

In het geval van vaccins is de voortgang van het klinisch onderzoek echter iets anders dan bij conventionele medicijnen. Vaccins worden immers meestal toegepast bij gezonde personen, om te voorkomen dat ze ziek worden, terwijl medicijnen bedoeld zijn voor mensen die al aan een bepaalde aandoening lijden. Daarom wordt de effectiviteit op een andere wijze vastgesteld. De meeste onderzoekers zoeken doorgaans naar 'surrogate markers' in de bloedbaan van de testpersonen die aangeven dat het vaccin zijn werk verricht. Dat houdt onder meer in dat men kijkt of de hoeveelheden T-cellen of antistoffen die door het vaccin worden gegenereerd voldoende hoog zijn om de betrokken virussen of bacteriën te kunnen neutraliseren. Veiligheid en effectiviteit worden daarom doorgaans minder in verschillende stadia geëvalueerd. Het zal duidelijk zijn dat er al meteen bij de eerste veiligheidstests bij vrijwilligers ook gegevens beschikbaar komen over de hoeveelheid antistoffen die ontstaat - en het zou dwaas zijn die gegevens te negeren. Het onderscheid tussen de verschillende fasen ligt daarom veeleer in de grootte van de bestudeerde populaties.

Wanneer er al een goedgekeurd vaccin bestaat, zullen er in fase III doorgaans ook vergelijkende studies moeten worden uitgevoerd. Als het al bekend is dat een bepaald niveau antistoffen bescherming biedt tegen de ziekte, dan wordt dat de drempelwaarde die het vaccin moet overschrijden voordat het effectief wordt geacht. Maar in veel gevallen kan een degelijke drempelwaarde niet worden bepaald, zodat er grootschalige praktijktests nodig zijn om te bepalen in welke mate het vaccin bescherming biedt tegen de mate waarin de ziekte in de natuur voorkomt. Als er een grote risicogroep kan worden geïdentificeerd, kan een gevaccineerde groep worden vergeleken met een controlegroep om te zien of er een duidelijk verschil is in het aantal mensen dat wordt geïnfecteerd.

Als er een menselijk 'challenge model' voor de ziekte bestaat, kan de ontwikkeling van het vaccin soms worden versneld in een fase IIb studie, die een voorlopige waardering van de effectiviteit van het vaccin mogelijk maakt door de mate te vergelijken waarin de ziekte toeslaat bij gevaccineerde vrijwilligers en de niet-gevaccineerde controlegroep. Dergelijke studies kunnen ethisch worden verantwoord indien zij worden uitgevoerd door gekwalificeerde onderzoekers die zich strikt houden aan een wetenschappelijk valide protocol met duidelijke veiligheidsmaatregelen voor de vrijwilligers.

In het geval van een virulente en dodelijke ziekte als Ebola is 'challenge' onderzoek ethisch onmogelijk. De snelheid waarmee een uitbraak van de ziekte in afgelegen gebieden de kop opsteekt, maakt het ook vrijwel onmogelijk een test uit te voeren tijdens een uitbraak. Daarom heeft men in de Verenigde Staten in de Bioshield Act de 'animal efficacy rule' ingevoerd, waarbij de effectiviteit moet worden bewezen in een tweetal diermodellen, en waarbij fase III is gericht op veiligheid en dosering. Dit kan mogelijk het goedkeuringsproces versnellen voor vaccins tegen ziekten die een rol zouden kunnen spelen bij bioterrorisme, zoals Ebola.

Het is een langdurige en intensieve procedure - en dat is ook juist: geen enkel geneesmiddel of vaccin hoort zijn weg naar de markt te vinden zonder een grondig onderzoek naar de voordelen en de mogelijke bijwerkingen.

## Vragen van aandeelhouders

**Q:** Kunt u mij zeggen wanneer de PFIC statement van Crucell over 2005 wordt vrijgegeven en op de website wordt gezet? Zoals u waarschijnlijk weet is dat belangrijke informatie voor Amerikaanse investeerders in verband met de belastingaangifte.

**A:** In 2003 and 2004 waren de aandelen Crucell onderworpen aan het "Passive Foreign Investment Company" (PFIC) belastingregime voor Amerikaanse investeerders. In 2005 kwam Crucell niet langer in aanmerking voor PFIC status. Crucell adviseert Amerikaanse investeerders hun belastingadviseur te raadplegen alvorens enige actie te ondernemen met betrekking tot het PFIC regime.

**Q:** Crucell heeft in het verleden heel veel informatie gegeven over het verwachte tijdspad voor de klinische ontwikkeling van zijn onderzoeksprogramma's. Maar het is erg moeilijk daarover voorspellingen te doen, en de onderneming is er ook niet altijd in geslaagd haar doelstellingen op dat punt te realiseren. Waarom blijft u dan toch zo'n gedetailleerde tijdlijn afgeven?

**A:** Crucell probeert altijd de beste informatie te geven die beschikbaar is op het moment dat de raming wordt afgegeven. Maar wij moeten toegeven dat het, zeker in het geval van programma's die wij samen met partners uitvoeren, vaak bijzonder moeilijk is een volledig accurate tijdlijn af te geven. We zijn afhankelijk van anderen in het realiseren van die doelstellingen. Het is dan ook geen toeval dat ons West-Nijlprogramma, dat het enige van de kernprogramma's van Crucell is dat we volledig in eigen huis verzorgen, als eerste van onze onderzoeksprogramma's de kliniek inging, volledig binnen het tijdschema dat wij daarvoor tevoren hadden bekendgemaakt.

Wij blijven ook in de toekomst onze investeerders en andere betrokkenen naar beste vermogen op de hoogte houden van de tijdlijn van ons klinisch onderzoek. We hebben al aangegeven dat 2006 een bijzonder jaar belooft te worden, omdat al de kernprogramma's van Crucell klaarstaan om de kliniek in te gaan. En nu, met Berna Biotech als onderdeel van onze onderneming, hebben wij ook producten waarvoor het klinisch onderzoek afloopt. Wij blijven de markt de beste informatie geven waar wij over kunnen beschikken. Die informatie zal altijd zo accuraat mogelijk zijn, maar zij zal ook altijd het ambitieniveau van de onderneming weerspiegelen. Wij zijn ervan overtuigd dat het tijdspad dat wij naar buiten bekendmaken tegelijk intern zeer stimulerend werkt, omdat we daarmee forse doelen neerzetten voor onze medewerkers, die er voortdurend naar blijven streven de best mogelijke resultaten te behalen.

---

## Vragen, suggesties, opmerkingen? Neem contact op met Crucell

Harry Suykerbuyk, Director Investor Relations & Corporate Communications

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

Tel: +31(0) 71 5248718 Fax: +31(0) 71 5248735 [ir@crucell.com](mailto:ir@crucell.com)