

p.o. box 2048
2301 CA Leiden
The Netherlands
visitors: Archimedesweg 4
2333 CN Leiden
The Netherlands

phone: +31 (0)71 5248 701
fax: +31 (0)71 5248 702
e-mail: info@crucell.com



JAARVERSLAG 2001

Inhoudsopgave

Kerncijfers 2001	3
Hoogtepunten 2001	4
Antistoffen.....	4
Vaccins	4
Antistoffenproductie op basis van PER.C6™	4
Octrooiportefeuille	4
Bedrijfsprofiel en Missie	5
Antistoffen.....	5
Vaccins	5
Antistoffenproductie op basis van PER.C6™	5
Behoren tot de wetenschappelijke en zakelijke top	5
Verslag van de Raad van Commissarissen	6
Aan onze aandeelhouders	7
Activiteiten antistoffen	8
MAbstract™: <i>Targets</i> voor ziektespecifieke cellen	8
Pijlpijn en programma's.....	9
Activiteiten vaccins	10
PER.C6™: Het superieure platform voor vaccinproductie	10
AdVac™: Nieuwe, effectieve vaccinstrategieën	10
Vaccinpijlpijn en -programma	11
Antistoffenproductie op basis van PER.C6™	12
PER.C6™: Superieur antistoffen productie platform	12
Eerste klant	12
Overslag van de Raad Van Bestuur	14
Activiteiten antistoffen	14
Activiteiten vaccins	15
Antistofproductie op basis van PER.C6™	17
Galápagos Genomics N.V.	17
Personeelsbeleid.....	17
Octrooiportefeuille	18
De waarden van Crucell.....	18
Financiële resultaten	19
Vooruitzichten.....	20
Raad van Commissarissen	21
Samenstelling van de Raad van Commissarissen	21
Directie	24
Crucell's directie.....	24
Informatie voor aandeelhouders	26
Crucells partners in 2001	27
Verklarende woordenlijst	28
Contactadressen voor informatie	31

Kerncijfers 2001

(bedragen in duizenden euro's, behalve gegevens per aandeel)

Ultimo december	2001	2000	1999	1998	1997
Bedrijfsresultaat	€	€	€	€	€
Omzet	9.181	6.910	3.194	3.078	362
Netto verlies	(23.986)	(131.617)	(7.415)	(3.177)	(4.285)
Netto verlies per aandeel	(0,68)	(5,38)	(0,42)	(0,26)	(0,56)
Gewogen gemiddelde uitstaande aandelen	35.268	24.486	17.579	12.092	7.626
Balansgegevens (ultimo december)					
Liquide middelen	120.243	136.056	24.528	22.751	13.171
Activa	175.259	196.525	29.344	24.156	13.821
Eigen vermogen	164.713	187.375	25.742	21.032	11.503
Aantal medewerkers op voltijdbasis	159	110	86	55	24

Hoogtepunten 2001

Antistoffen

- Overeenkomst met Centocor (onderdeel van Johnson & Johnson) voor het verder ontwikkelen van de anti-CD46 antistof van Crucell voor de behandeling van tumoren. Centocor verwerft de marketingrechten buiten Europa in ruil voor jaarlijkse betalingen en mijlpaalbetalingen alsmede royalty's op de netto omzet. Centocor draagt de ontwikkelingskosten. Crucell behoudt alle marketingrechten binnen de EU.
- Samenwerkingproject met het Universitair Medisch Centrum Utrecht met als doel het ontdekken van *targets* en ontwikkelen van vaccins en antistoffen tegen suikerziekte
- Amerikaans octrooi verleend ter bescherming van de antistoffentechnologie MAbstract™.
- Voltooiing van de nieuwe MAbstract™ faag bibliotheek met 50 miljard specificaties.
- Immunologe prof. A. Kruisbeek benoemd tot hoofd antistoffenonderzoek.
- De heer A. Lahr benoemd tot *Executive Director Antibody Business Development*.

Vaccins

- Begin eerste fase klinisch onderzoek van Merck & Co. met op PER.C6™ geproduceerd HIV-vaccin.
- Zes nieuwe PER.C6™-licentiecontracten afgesloten op het gebied van vectortechnologie. Daarmee komt het totale aantal verleende PER.C6™-licenties op negentien en is de leidende positie van Crucell's cellijn op dit gebied verder versterkt.
- Introductie van de AdVac™-technologie voor de ontwikkeling van nieuwe en krachtiger vaccins.
- HIV-expert prof. J. Goudsmit benoemd tot hoofd vaccinonderzoek.

Antistoffenproductie op basis van PER.C6™

- Bevestiging van PER.C6™ als effectief platform voor antistoffenproductie.
- Start van het licentieprogramma van PER.C6™ voor de productie van antistoffen. De eerste licentieovereenkomst is in januari 2002 getekend.
- De heer B. Bout benoemd tot *Executive Director Protein Production*.
- Mevrouw dr. J. Heikoop benoemd tot *Director of Business Development PER.C6™ productietechnologie*.

Octrooiportefeuille

- Acht nieuwe octrooien verleend in de VS (o.a. voor MAbstract™), twee in Australië en één in Nieuw-Zeeland.
- Tien nieuwe octrooien aangevraagd voor *targets* gerelateerd aan specifieke ziekten en antistoffen tegen deze *targets*, vaccins en platformtechnologieën.
- Crucell's octrooiportefeuille neemt wereldwijd toe tot 72.
- De heer B. Klein benoemd tot *Executive Director Intellectual Property*.

Bedrijfsprofiel en Missie

Crucell heeft als doel producten te ontdekken en te ontwikkelen die gebruik maken van het menselijk afweersysteem voor het bestrijden van ziekten. Crucell ontleent zijn producten aan drie zelf ontwikkelde, uiterst effectieve, geoptimaliseerde technologieën: MAbstract™, PER.C6™ en AdVac™.

Antistoffen

Crucell wil zijn geoptimaliseerde MAbstract™-technologie benutten om nieuwe *targets* voor geneesmiddelen te ontdekken en antistoffen tegen deze *targets* te ontwikkelen. De productenlijst van Crucell bevat antistoffen voor de behandeling van solide tumoren en leukemie. Crucell heeft tevens nieuwe research- en developmentprogramma's in het leven geroepen op het terrein van oncologie, chronische ontstekingsziekten en diabetes. Crucell commercialiseert zijn antistoffen in samenwerking met grote (bio)farmaceutische partners.

Vaccins

Crucell streeft ernaar de samenleving wereldwijd te voorzien van veilige en doeltreffende vaccins. Crucell heeft zijn menselijke cellijn PER.C6™ gemaakt tot de standaard voor een veilige, efficiënte en grootschalige productie van virale vectoren en is op weg hetzelfde te doen op het gebied van vaccins. AdVac™, de vaccintechnologie die gebruikt maakt van adenovirussen, wordt verder ontwikkeld ter verbetering van de efficiëntie en werkzaamheid van vaccinproducten.

Antistoffenproductie op basis van PER.C6™

Crucell streeft ernaar PER.C6™ te positioneren als platform voor de productie van monoklonale antistoffen. Met PER.C6™ worden telkens hogere opbrengsten van volledig menselijke monoklonale antistoffen verkregen. PER.C6™ stelt Crucell dan ook in staat een wezenlijk probleem binnen de antistoffenindustrie aan te pakken, namelijk de snel groeiende vraag naar productiecapaciteit.

Behoren tot de wetenschappelijke en zakelijke top

Crucell trekt de beste en meest deskundige medewerkers aan. Op die manier wordt een bedrijfscultuur gecreëerd die wetenschappelijke topprestaties koppelt aan zakelijk inzicht. Eind 2001 had Crucell 159 fulltime medewerkers in dienst.

Het aandeel Crucell is genoteerd aan de NASDAQ en aan Euronext in Amsterdam. Het hoofdkantoor is gevestigd in Leiden.

Verslag van de Raad van Commissarissen

Geachte aandeelhouders,

De Raad van Commissarissen heeft de jaarrekening van Crucell N.V. (de "onderneming") voor het verslagjaar 2001 en de toelichting daarop, zoals opgesteld door de Raad van Bestuur, beoordeeld. De Raad van Commissarissen heeft deze jaarrekening goedgekeurd overeenkomstig artikel 29, lid 3 van de statuten van de onderneming. De Raad van Commissarissen adviseert de Algemene Vergadering van Aandeelhouders de jaarrekening overeenkomstig het voorstel van de Raad van Bestuur aan te nemen.

De onderneming is erin geslaagd de gedane beloften waar te maken, namelijk de inkomstenstroom uit PER.C6™ gaande te houden en krachtige onderzoeks- en ontwikkelingsgroepen in het leven te roepen voor de activiteiten op het gebied van menselijke antistoffen, vaccins en PER.C6™-productie.

De samenstelling van de Raad van Bestuur bleef in het boekjaar 2001 ongewijzigd. De leden van de Raad van Bestuur zijn de heren Domenico Valerio, *President* en Ton Logtenberg, *Chief Scientific Officer*.

Gedurende het verslagjaar kwam de Raad van Commissarissen vijfmaal bijeen. Besproken werden onder meer Crucells strategie in algemene zin, de bedrijfsvoering en wetenschappelijke strategie, de financiële prestaties en positie, de aanwending van de interne mensen en middelen en de strategie ten aanzien van het verstrekken van licenties. De Raad van Commissarissen werd voorts via maandelijkse rapportages geïnformeerd over de gang van zaken en is met regelmaat over diverse aangelegenheden geconsulteerd.

Gedurende het boekjaar 2001 bleef de ook samenstelling van de Raad van Commissarissen ongewijzigd. De leden van de Raad van Commissarissen zijn Pieter J. Strijkert, Michiel A. de Haan, Jean Deleage, Jason S. Fisherman, Martijn Kleijwegt, Phil M. Satow en Patrick Van Beneden.

Namens de Raad van Commissarissen dank ik de bestuurders, de medewerkers en de adviseurs van de onderneming voor hun inspanningen alsmede onze aandeelhouders voor hun voortdurende steun.

Namens de Raad van Commissarissen,

Pieter J. Strijkert
Voorzitter van de Raad van Commissarissen

Leiden, april 2002

Aan onze aandeelhouders

In 2001 hebben wij de overstap gemaakt van een technologisch georiënteerd bedrijf naar een onderneming gericht op de ontwikkeling van innovatieve antistof- en vaccinproducten. Op beide terreinen hebben wij belangrijke wetenschappelijke en commerciële overeenkomsten gesloten. Daarnaast zijn wij erin geslaagd een aantal topmensen uit de wetenschap en het zakenleven aan te trekken en tegelijkertijd de dynamiek van onze bedrijfscultuur te versterken.

Zakelijk gezien was 2001 een bijzonder succesvol jaar. De omzet steeg met 33% tot een recordhoogte van €9,2 miljoen als gevolg van zeven nieuwe contracten met commerciële partners. De voornaamste overeenkomst werd getekend met Centocor, een dochteronderneming van Johnson & Johnson, voor de ontwikkeling en commercialisering van een antistof voor de behandeling van kanker.

Overeenkomstig onze plannen zoals bekend gemaakt ten tijde van onze beursgang in oktober 2000, zijn wij doorgegaan met te investeren in onze research en development programma's. De financiële positie van Crucell blijft met een kasreserve van ruim €120 miljoen per ultimo 2001 bijzonder sterk.

Onze deskundige, enthousiaste en toegewijde medewerkers zetten zich in om Crucell tot een grote speler te maken in de productontwikkeling van vaccins en antistoffen.

Wij hebben ons eerste volledige jaar als beursgenoteerde onderneming aan de NASDAQ en Euronext Amsterdam afgerond en verkeren in een uitstekende uitgangspositie om in de komende jaren onze productenpijplijn verder uit te bouwen, daarin gesteund door onze sterke financiële positie.

Wij willen graag onze dank uitspreken aan onze aandeelhouders voor hun steun en hun getoonde vertrouwen in onze onderneming, onze producten en onze mensen.

Namens de Raad van Bestuur,

Crucell NV

Domenico Valerio
President & CEO

Leiden, april 2002

Dankzij onze inspanningen in 2001 staan wij financieel sterk en zijn wij in staat om onze productenpijplijn de komende jaren uit te bouwen.

Activiteiten antistoffen

Het menselijk afweersysteem is een medisch-natuurkundig wonder dat voortvloeit uit miljoenen jaren evolutie. Het ontleent zijn kracht onder meer aan de miljarden verschillende antistoffen die het kan inzetten tegen bacteriën, virussen en overige ziekteverwekkers die het menselijk lichaam voortdurend bedreigen. Antistoffen zijn in staat deze ziekteverwekkers selectief waar te nemen en te vernietigen. Elke antistof herkent een specifieke structuur op ziekteverwekkers, *target* geheten, en bindt zich hieraan.

Er is nu zowel klinisch als commercieel aangetoond dat monoklonale antistoffen een effectief middel zijn voor de behandeling van een grote reeks aandoeningen zoals tumoren, hart- en vaatziekten, ontstekingsziekten en besmettelijke ziekten. De op de markt gebrachte producten zijn door artsen snel aanvaard en genereren een jaarmzet van honderden miljoenen dollars.

Al meteen vanaf de ontdekking van monoklonale antistoffen heeft men het therapeutisch potentieel ervan ingezien. Antistoffen stellen het menselijk afweersysteem immers in staat ziekten te bestrijden.

Oorspronkelijk werden antistoffen aangemaakt door muizen te immuniseren met behulp van antigenen. De antistoffen afkomstig van deze muizen leidden bij mensen vaak tot toxiciteit. Daarom werden nieuwe productieplatforms ontwikkeld om "gehumaniseerde" of zelfs geheel menselijke antistoffen voort te brengen.

Ondanks deze verbeteringen blijven er nog genoeg technologische uitdagingen over, zoals de behoefte aan meer ziektespecifieke *targets*, de behoefte aan betere behandelingen van tumoren met behulp van antistoffen, en de noodzaak iets te doen aan het snel groeiende tekort aan productiecapaciteit van antistoffen.

MAbstract™: *Targets* voor ziektespecifieke cellen

MAbstract™ is een geïmproviseerde methode van Crucell die dient om met behulp van zogenaamde faag bibliotheken unieke, ziektespecifieke *targets* te ontdekken. Tevens genereert MAbstract™ gelijktijdig volledig de menselijke antistoffen tegen deze *targets*.

De MAbstract™-technologie maakt gebruik van een faag-antistoffenbibliotheek waarin meer dan 50 miljard antistofdeeltjes aanwezig zijn. Deze bibliotheek is te vergelijken met een nabootsing van het afweersysteem buiten het menselijk lichaam. Karakteristiek voor ziektespecifieke *targets* die met MAbstract™ zijn ontdekt, is dat deze niet gevonden konden worden door middel van bestaande genetische technieken, zoals genoom- of proteoom-methoden.

Crucell neemt vervolgens octrooi op zowel de *target* als de antistof die zich eraan bindt. Dit resulteert in uitgebreide eigendomsrechten op de producten en de technologieën.

Pijplijn en programma's

Crucell heeft een pijplijn van geïmmuniseerde menselijke antistofproducten in preklinische ontwikkeling. De pijplijn omvat onder meer:

- **Anti-CD46** Borstkanker, dikkedarmkanker en beenmergtumoren
- **VN18** Solide tumoren
- **FibMab** Solide tumoren
- **Anti EpCam** Dikkedarmkanker en andere solide tumoren
- **Anti-CD72** Diverse vormen van leukemie
- **Anti-CD38** Beenmergtumor en auto-immuunziekte (reuma).

Nieuwe research en development programma's zijn opgezet op het gebied van oncologie, chronische infectieziekten en diabetes mellitus type II, ook wel ouderdomssuikerziekte genoemd.

Activiteiten vaccins

Vaccins hebben in de loop der jaren een grote bijdrage geleverd aan het verbeteren van de volksgezondheid. Goede voorbeelden daarvan zijn de vaccins tegen pokken en polio. Als gevolg van de wereldwijde inentingscampagne tegen pokken, gecoördineerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), is deze ziekte in de jaren tachtig van de vorige eeuw uitgeroeid.

Epidemieën van dodelijke besmettelijke ziekten vormen echter nog steeds een gevaar voor de gezondheid waar ook ter wereld. Geduchte bedreigingen van deze tijd zijn HIV, griep en hepatitis C, evenals nieuw of hernieuwd optredende virussen als Japanse encefalitis (hersenenontsteking), West Nile en ebola. Maar ook parasitaire ziekten als malaria en bacterieziekten als tuberculose of cholera zijn nog ieder jaar de oorzaak van het verlies van veel mensenlevens. Als gevolg hiervan is er een snel groeiende vraag naar goede en veilige vaccins die op grote schaal geproduceerd kunnen worden.

Recente vorderingen in de biotechnologie, zoals *state-of-the art* productiemethoden, bieden nieuwe mogelijkheden op het gebied van vaccins. Zij maken het mogelijk vaccins te ontwikkelen en te produceren tegen ziekten die voorheen onbereikbaar waren voor de conventionele vaccinatietechnologie. De beste voorbeelden hiervan zijn vaccins ter voorkoming of behandeling van dodelijke ziekten als kanker, aids en ebola. Crucell's geotrooieerde technologieën PER.C6™ en AdVac™ zijn erop gericht essentiële bijdragen te leveren aan het ontwikkelen van deze vaccins.

PER.C6™: Het superieure platform voor vaccinproductie

PER.C6™ is een menselijke cellijn die ontwikkeld is om biofarmaceutische producten op uiterst efficiënte wijze te produceren. Dankzij het hoge productierendement van PER.C6™, maar ook gezien de gedetailleerde beschikbare documentatie met betrekking tot de historie en veiligheidsaspecten, is PER.C6™ een veilig, rendabel en grootschalig inzetbaar productieplatform waar de farmaceutische industrie om vraagt. Tevens ondersteunt PER.C6™ op een efficiënte manier de productie van een groot aantal virussen als mazelen, respiratoir syncytieel virus (RS virus), para-influenza, Japanse encefalitis en griep. Deze op basis van PER.C6™ geproduceerde virussen leveren krachtig immunogeen materiaal waar vaccins van kunnen worden afgeleid. Door al deze kenmerken is PER.C6™ een superieur platform voor de productie van vaccins. Crucell stelt zich ten doel PER.C6™ te positioneren als het productieplatform bij uitstek voor de vaccinindustrie.

AdVac™: Nieuwe, effectieve vaccinstrategieën

Vaccins voor virussen als HIV of ebola vergen betere vaccinatiestrategieën dan degene die van oudsher werden toegepast. De oplossing is gevonden door immunogeen materiaal van deze virussen in te brengen in een "vervoermiddel", ook wel vector genaamd. De enige vector die in grote hoeveelheden geproduceerd kan worden, wordt afgeleid uit een adenovirus. Om de veiligheid van de vector te waarborgen, is in het DNA van het adenovirus een defect aangebracht zodat het adenovirus zich niet in het menselijk lichaam kan

vermenigvuldigen. De vector biedt het gewenste immunogene materiaal aan het afweersysteem aan en roept zo de noodzakelijke reactie op om infectieziekten tegen te gaan of de ziekte te behandelen.

Aangezien het op een adenovirus gebaseerd vaccin zichzelf niet kan vermenigvuldigen, heeft Crucell cellijnen ontwikkeld om deze "niet-reproducerende" adenovirale vectoren te vervaardigen. Deze productiecellijnen (waarvan PER.C6™ een voorbeeld is) zijn zo ontwikkeld dat zij in staat zijn het defect in het DNA-virus aan te vullen. Deze cellijnen maken volstrekt veilige vaccins op de grote schaal die de industrie verlangt, zoals blijkt uit Crucell's uitgebreide portfolio van verleende PER.C6™-licenties.

Crucell werkt voortdurend aan de verbetering van zijn op adenovirus gebaseerde vaccinsysteem. De baanbrekende adenovirusvectoren vormen samen met de vereiste productiecellijnen de kern van het AdVac™-programma.

Vaccinpijplijn en -programma

Crucell wil de mondiale samenleving voorzien van werkzame en veilige vaccins. In Crucell's vaccinpijplijn zitten verschillende producten in diverse stadia van (pre)klinische ontwikkeling:

- **HIV** Merck & Co. ontwikkelt een op adenovirus gebaseerd HIV-vaccin op basis van Crucell's celtechnologie PER.C6™. Dit vaccin verkeert thans in de eerste fase van klinisch onderzoek.
- **Griep** Met behulp van zijn PER.C6™-technologie ontwikkelt Crucell een revolutionair nieuw procédé om op zeer grote schaal griepvaccins te produceren.
- **Rabies** Crucell ontwikkelt een vaccin tegen hondsdolheid in samenwerking met Vaxin Inc. In een gezamenlijk project wordt de EasyVax™-technologie geëvalueerd, een manier om vaccins direct op de blote huid toe te dienen..
- **Japane encefalitis** In samenwerking met Rhein Biotech is een vaccin in ontwikkeling tegen hersenontsteking veroorzaakt door het Japanse encefalitis virus op basis van de celtechnologie PER.C6™.
- **Ebola** Een vaccin tegen ebola zal worden ontwikkeld in samenwerking met de *National Institutes of Health* en met gebruikmaking van Crucell's AdVac™-technologie.

Antistoffenproductie op basis van PER.C6™

Het succes van biotechnologie is deels toe te schrijven aan de mogelijkheid DNA in levende cellen te plaatsen om zo op grote schaal geneesmiddelen te vervaardigen.

De productie van insuline was het eerste voorbeeld waarbij een menselijk insuline-gen in bacteriën werd gebracht. Deze bacteriën produceerden vervolgens insuline, dat tot op de dag van vandaag succesvol wordt ingezet bij de behandeling van diabetes.

Toen de industrie geïnteresseerd raakte in de productie van complexere medicijnen, waren meer geavanceerde celtypen nodig als productieplatform. Een belangrijke doorbraak kwam in de jaren tachtig toen zoogdiercellen met succes werden ingezet voor productie op grote schaal. Tot op de dag van vandaag vormen dierlijke cellen, zoals knaagdiercellijnen, het belangrijkste platform voor productie op grote schaal van biofarmaceutische producten waaronder enkele zeer succesvolle. Crucell zet op deze weg opnieuw een stap vooruit met de ontwikkeling van PER.C6™ voor de productie van biotechnologische producten op basis van menselijke cellen.

PER.C6™ is zeer geschikt voor het maken van monoklonale antistoffen, een markt met een voorspelde groei van 30% per jaar tot 20 miljard Amerikaanse dollar in 2010. De tien antistoffen die momenteel op de markt zijn, absorberen samen meer dan 75% van de beschikbare productiecapaciteit; maar voor de komende jaren staat reeds de introductie van tientallen nieuwe antistoffen op stapel. Het veiligstellen van voldoende productiecapaciteit zal van cruciaal belang worden voor elk bedrijf dat antistoffen op de markt wil brengen.

PER.C6™: Superieur antistoffen productie platform

Daarnaast leidt de productie op bestaande zoogdierplatformen zoals CHO, mouse Sp2/0 en NS0 niet altijd tot voldoende opbrengsten en bovendien zijn er bij deze cellijnen zorgen omtrent de veiligheid. Ook zou het grote aantal octrooien een serieuze inperking kunnen betekenen van de vrijheid van bedrijven om met deze platforms te werken. Ten slotte zorgen knaagdiercellijnen voor lichaamsvreemde dierlijke suikerstructuren op de geproduceerde eiwitten, waardoor een klinisch nadeel ontstaat van een niet-optimale activiteit van de antistof.

Eerste klant

De overeenkomst die Crucell begin 2002 heeft gesloten met Innogenetics voor het gebruik van PER.C6™ voor de ontwikkeling en productie van monoklonale antistoffen, onderstreept de kracht van Crucell's productieplatform. In de toekomst zal Crucell zich inspannen om het commerciële potentieel van PER.C6™ verder uit te nutten door uitbreiding van het licentieprogramma voor de productie van monoklonale antistoffen.

In tegenstelling tot biofarmaceutische producten die zijn geproduceerd op basis van dierlijke, plantaardige of andere cellijnen, stelt PER.C6™ Crucell in staat om antistoffen te maken met geheel menselijke kenmerken. Crucell is van mening

dat dit de doeltreffendheid van antistoffen als therapie tegen menselijke ziekten zal verbeteren. Omdat het een remedie biedt voor de onvolkomenheden van de bestaande platforms, kan PER.C6™ het wereldwijde platform worden voor productie van antistoffen.

De belangrijkste voordelen van PER.C6™ zijn gelegen in:

- Opbrengsten
- Veiligheid
- Vermogen tot inbrengen DNA
- Menselijke glycosylering
- Productie op grote schaal onder serumvrije omstandigheden

Opbrengsten

PER.C6™ produceert hogere opbrengsten van monoklonale antistoffen op een stabiele manier zonder de noodzaak van genamplificatie.

Veiligheid

PER.C6™ is uitgebreid op veiligheid getest in zowel menselijke als dierlijke virussen. In tegenstelling tot andere verkrijgbare cellijnen zijn de oorsprong en transformatiestappen bekend.

Vermogen tot inbrengen DNA

PER.C6™ cellen zijn zeer geschikt voor het inbrengen van een stukje DNA in de genoom van de cel, waardoor een screening van vele verschillende producten mogelijk wordt.

Menselijke glycosylering

PER.C6™ produceert monoklonale antistoffen die gemodificeerd zijn. De significante rol die modificaties spelen bij de bioactiviteit en de halfwaardetijd maken PER.C6™ tot fabricagesysteem bij uitstek.

Opschaalbaarheid onder serumvrije omstandigheden

PER.C6™ groeit goed in suspensie-kweeksystemen met behulp van een medium dat geen van mens of van dier afgeleide eiwitten bevat. De flexibele kweekomstandigheden zorgen voor een flinke groei op iedere schaal, van rolflissen tot zeer grootschalige bioreactoren.

PER.C6™: de menselijke cellijn ontwikkeld voor de productie van biofarmaceutische producten op grote schaal

Overslag van de Raad Van Bestuur

In 2001 heeft Crucell een contract getekend met Centocor, een dochteronderneming van Johnson & Johnson, voor de ontwikkeling van onze anti-CD46 antistof. Nieuwe programma's voor het ontdekken van *targets* en voor het ontwikkelen van antistoffen zijn inmiddels gestart. Daarnaast zijn de basis-antistoffentechnologieën verder uitgebouwd en is de organisatie uitgebreid.

Activiteiten antistoffen

Overeenkomst met Centocor

In augustus 2001 kondigde Crucell een overeenkomst aan met Centocor, een dochteronderneming van Johnson & Johnson, voor de ontwikkeling en commercialisering van een anti-CD46 antistof voor de behandeling van beenmergtumoren, dikkedarmkanker en borstkanker.

Deze overeenkomst onderstreept de kracht van onze MAbstract™-technologie en bevestigt het commerciële potentieel. Crucell ontving een initiële betaling in augustus en zal verder jaarlijkse- en mijlpaalbetalingen ontvangen tot het product op de markt komt; daarnaast ontvangt Crucell dubbelcijferige royalty's op de productomzet van Centocor. Centocor is verantwoordelijk voor de wereldwijde ontwikkeling en productie, terwijl Crucell de exclusieve marktrechten behoudt voor de Europese Unie. In dit gebied mag Crucell de door Centocor geproduceerde specifieke CD46 antistoffen kopen en gebruik maken van Centocors registratiedossiers voor het verkrijgen van Europese goedkeuring.

Eerste mijlpaal

In december 2001 werd de eerste preklinische mijlpaal binnen deze overeenkomst bereikt als bevestiging van de werkzaamheid van de CD46 antistof. Deze mijlpaal resulteerde in een betaling van €1,6 miljoen.

Type II diabetes programma met UMCU

In mei 2001 kondigde Crucell een overeenkomst aan met het Universitair Medisch Centrum in Utrecht inzake samenwerking voor het ontdekken van *targets* en therapeutische menselijke antistoffen en voor het ontwikkelen van vaccins voor de behandeling van type II diabetes.

Diabetes type II is de meest voorkomende vorm van diabetes met wereldwijd naar schatting 120 miljoen patiënten. In 2010 zal dit aantal naar verwachting stijgen tot circa 220 miljoen.

Vorderingen in pijlpijn en programma's

Crucell boekt gestage vorderingen met de preklinische ontwikkeling van zijn pijlpijn van antistoffen tegen solide tumoren, zoals dikkedarmkanker en borstkanker, en hematologische tumoren zoals leukemie. Crucell legt zich ook

toe op het ontdekken van nieuwe *targets* met behulp van de MAbstract™-technologie en heeft verschillende nieuwe programma's in het leven geroepen op het gebied van oncologie en chronische ontstekingen.

Nieuwe MAbstract™ faag-antistoffen bibliotheek en octrooi

Crucell heeft een nieuwe, verbeterde en uitgebreide MAbstract™ faag-antistoffen bibliotheek geïntroduceerd. Deze omvat inmiddels meer dan 50 miljard verschillende antistofdeeltjes en biedt daardoor betere mogelijkheden voor het identificeren van nieuwe *targets*. Crucell heeft daarnaast een Amerikaans octrooi verkregen voor zijn MAbstract™-technologie en daarmee de commerciële en wetenschappelijke basis van de onderneming verstevigd.

Benoeming Prof. Ada Kruisbeek

Crucell's programma's voor antistoffen hebben een extra impuls gekregen met de benoeming van de immunologe prof. A. Kruisbeek tot *Senior Vice President Oncology and Inflammatory Diseases*. Mevrouw Kruisbeek heeft onder meer tien jaar ervaring bij het Nederlands Kanker Instituut en dertien jaar bij de *National Institutes of Health* (Bethesda, USA).

Benoeming Arthur Lahr

Ook heeft Crucell de heer A. Lahr benoemd tot *Executive Director of Business Development* voor de activiteiten antistoffen. Eerder was de heer Lahr werkzaam voor McKinsey & Company en Unilever. Hij bezit een *masters degree* in de toegepaste natuurkunde en heeft een MBA van INSEAD.

Activiteiten vaccins

In 2001 heeft Crucell zijn activiteiten op het gebied van vaccins uitgebreid door het creëren van speciale onderzoeksprogramma's en het verbreden van het draagvlak voor zijn technologieplatform en productenpijplijn.

Merck & Co. / HIV Vaccin

In april 2001 heeft Crucell gegevens gepubliceerd die gegeneerd waren door Merck & Co. en waarin werd aangetoond dat apen, die het op PER.C6™ geproduceerd HIV-vaccin toegediend kregen, geen AIDS ontwikkelden nadat ze waren geïnfecteerd met een HIV-achtig virus. Het vaccin is aansluitend fase I van klinisch onderzoek ingegaan.

Merck & Co. heeft een exclusieve licentie voor het gebruik van PER.C6™ voor zijn vaccin in ruil voor jaarlijkse en mijlpaalbetalingen en royalty's op de netto omzet. De vorderingen met dit vaccin bieden Crucell een sterke bekrachtiging van de wetenschappelijke en commerciële waarde van PER.C6™ voor de productie van vaccins op basis van een recombinant adenovirus.

Vaxin / Rabiësvaccin

In juni 2001 hebben Crucell en Vaxin een begin gemaakt met de gezamenlijke ontwikkeling van een rabiësvaccin dat toegediend wordt via een patiëntvriendelijke huidpleister. De twee bedrijven gaan daartoe Crucells

AdVac™-technologie combineren met het unieke *skin delivery system* EasyVax™ van Vaxin.

Penetratie PER.C6™ vergroot

Om de penetratie van PER.C6™ voor de productie van vaccins en virusvectoren te vergroten, zijn met succes de stappen gezet:

1. Uitbreiding van het aantal PER.C6™-licentiehouders
2. Het aanbieden van Crucell's productiecapaciteit onder contract via PER.C6™ aan derden
3. Het zorgen voor productiecapaciteit onder contract via PER.C6™ ten behoeve van derden.

Uitbreiding licenties PER.C6™

Via nieuwe overeenkomsten heeft Crucell in 2001 zijn PER.C6™-licentieportefeuille voor de ontwikkeling en vervaardiging van recombinant-adenovirusproducten uitgebreid.

- Cell Genesys verkreeg een niet-exclusieve licentie voor onderzoek, bewerking en ontwikkeling van kankervaccins en voor genterapieën voor levensbedreigende ziekten.
- Transgene verkreeg een niet-exclusieve licentie voor de ontwikkeling en commercialisering van zijn genterapiebehandeling tegen kanker en andere ziekten waarvoor op dit moment geen genezing of adequate behandeling mogelijk is.
- Selective Genetics ontving een niet-exclusieve licentie voor de ontwikkeling van zijn therapeutisch product voor weefselherstel en -regeneratie.
- Aan Merck KGaA werd via zijn in Boston gevestigde maatschappij Lexigen Pharmaceuticals Corp een niet-exclusieve licentie verleend voor onderzoek en ontwikkeling van genterapieproducten op het gebied van oncologie.

Vergroten toegankelijkheid PER.C6™

Crucell ging een overeenkomst aan met Molecular Medicine in San Diego voor het aanbieden van productiediensten voor klinisch materiaal op basis van PER.C6™ in de V.S. Molecular Medicine produceert materiaal en doet klinisch onderzoeken voor klanten die actief zijn op het gebied van virale- en celtherapie en vaccins. Deze overeenkomst zal ook dienen om te voldoen aan de groeiende vraag in de markt naar PER.C6™-productiediensten voor vaccin- en genterapieproducten. De regeling maakt het voor bedrijven en academische instellingen in de VS mogelijk toegang te krijgen tot op PER.C6™-basis geproduceerde materialen voor klinisch onderzoek.

Benoeming Prof. Jaap Goudsmit

Prof. J. Goudsmit is benoemd tot *Senior Vice President Vaccine Research*. Prof. Goudsmit is hoogleraar in aan armoede gerelateerde overdraagbare ziekten aan het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam. Hij is voorzitter van de wetenschappelijke adviescommissie van het *International AIDS Vaccine Initiative*. Onder zijn leiding ontwikkelt Crucell vaccinactiviteiten die mensen en middelen zullen aanwenden voor het versterken van het technologisch platform en de versteviging van de productenpijplijn.

Antistofproductie op basis van PER.C6™

In 2001 heeft Crucell voortgebouwd op de inspanningen van voorgaande jaren om PER.C6™ als platform voor de productie van monoklonale antistoffen te exploiteren.

Innogenetics eerste klant

In januari 2002 maakte Crucell bekend dat het een niet-exclusieve licentieovereenkomst heeft gesloten voor de vervaardiging van antistofproducten op basis van PER.C6™ met het Belgische biotechnologiebedrijf Innogenetics. Deze overeenkomst onderstreept de kracht van PER.C6™ om antistoffen te produceren en opent de deur naar andere partners. In zijn streven om PER.C6™ te positioneren als het productieplatform voor antistofproductie gaat Crucell zijn activiteiten richten op het sluiten van vergelijkbare overeenkomsten..

Benoeming Judith Heikoop

Crucell benoemde mevrouw J. Heikoop tot *Director of Business Development* voor PER.C6™. Dr. Heikoop werkte eerder drie jaar bij McKinsey & Co. waar zij intensief betrokken was bij bedrijven in de farmaceutische industrie. Van 1994 tot 1998 werkte zij als *senior research scientist* voor Organon N.V. Mevrouw Heikoop is doctor in de biochemie.

Galápagos Genomics N.V.

Galápagos Genomics N.V. is in 1999 door Crucell opgericht voor het exploiteren van PER.C6™ op het gebied van functional genomics. Het is opgericht als een joint venture met het Belgische Tibotec-Virco N.V., dat zijn high throughput screening-technologieën inbracht. Crucell is tevreden met de resultaten van Galápagos, dat contracten heeft gesloten met Pharmacia, Bayer, Vertex Pharmaceuticals, Procter & Gamble Pharmaceuticals, UCB Pharma, Organon en Euroscreen. Het bedrijf heeft zijn PhenoSelect™-technologie kracht bijgezet via een academische samenwerking met het VIB (Vlaams Instituut voor Biotechnologie) op het gebied van Alzheimer. Galápagos heeft ook een kennisgeving ontvangen voor octrooiverlening in de V.S. op zijn platformtechnologie PhenoSelect™ en heeft vijf nieuwe octrooiaanvragen ingediend.

In maart 2002 heeft Galápagos €20,7 miljoen aan private financiering aangetrokken. Als gevolg daarvan is het aandeel van Crucell in Galápagos afgenomen tot 22%.

Personeelsbeleid

Crucell's *cutting-edge* wetenschappelijke en zakelijke activiteiten blijven getalenteerde en ambitieuze mensen aantrekken. In 2001 heeft Crucell opnieuw de beste professionals uit de markt gerecruteerd en is gegroeid van 110 naar 159 fulltime werknemers, waarvan 128 werkzaam in research en development.

Crucell's aandelenoptieplan, beschikbaar voor alle medewerkers, is bedoeld om medewerkers aan te trekken en te behouden.

Crucell heeft een reeks *in-house* trainingsprogramma's ontwikkeld die het personeel inzicht geven in de doelstellingen van de onderneming, de strategieën en de programma's. Om de kennisuitwisseling en de kruisbestuiving van ideeën te bevorderen, heeft Crucell een intranet opgezet. Daarnaast organiseert de onderneming lezingen door en voor wetenschappers en ander medewerkers.

Deze en andere activiteiten dragen bij tot het ontwikkelen van een levendige bedrijfscultuur die past bij de wetenschappelijke en zakelijke voortrekkersrol die Crucell wil vervullen. Een kritische houding en een mentaliteit van "niet praten maar doen" zijn belangrijke elementen van Crucell's dynamische en ondernemende cultuur.

Octrooiportefeuille

In 2001 heeft Crucell octrooi aangevraagd voor tien nieuwe vindingen op het gebied van aan ziekten gerelateerde *targets* en antistoffen tegen deze *targets*, vaccins en platformtechnologieën. De octrooiportefeuille van Crucell groeide tot 72 vindingen aan het eind van het boekjaar. Verder verkreeg Crucell acht octrooien in de VS, twee in Australië en één in Nieuw-Zeeland en werd met diverse octrooiaanvragen voor cruciale vindingen vooruitgang geboekt richting goedkeuring. Een van de hoogtepunten in het afgelopen jaar was de verlening van het Amerikaans octrooi op MAbstract™. Bij de rechtbank in Den Haag is nog een rechtszaak aanhangig over twee bacteriofaag octrooien die eigendom zijn van of toegewezen werden aan MRC en Cambridge Antibody Technology.

In januari maakte Crucell de benoeming bekend van de heer B. Klein tot *Executive Director of Intellectual Property*. De heer Klein werkte eerder bijna drie jaar bij Koninklijke KPN N.V., waar hij met succes leiding gaf aan de *Intellectual Property Group*.

De heer Klein heeft eerder gewerkt als octrooigemachtigde bij Gist Brocades B.V. en Mogen International N.V. Hij heeft een achtergrond in moleculaire biologie en hij is een geregistreerd Nederlands en Europees octrooigemachtigde.

De waarden van Crucell

Aandacht voor mensen

- Groei, training en ontwikkeling voor onze medewerkers
- Ondersteuning van uitstekende carrièremogelijkheden

Innovatie en creativiteit

- Nieuwe denkpaden inslaan
- Ieder probleem is een uitdaging

Communicatie

- Uitwisseling van ideeën en informatie
- Anderen erbij betrekken

Kritische houding

- Absolute integriteit eisen

- Kiezen voor productief conflict in plaats van harmonie

"Niet praten maar doen"

- Initiatief nemen om zaken voor elkaar te krijgen
- Vastberadenheid om doelstellingen te realiseren

Flexibiliteit

- Paraat zijn om snel te veranderen
- Verandering als uitdaging zien

Financiële resultaten

De inkomsten namen in 2001 toe met €2,3 miljoen tot €9,2 miljoen (+33% vergeleken met het vorige jaar). De stijging is voornamelijk toe te schrijven aan de toename in licentie-inkomsten die het gevolg was van de overeenkomst voor antistoffen die gesloten werd met Centocor, een dochteronderneming van Johnson & Johnson. De overeenkomst betreft de ontwikkeling en commercialisering van Crucell's CD46 antistof voor de behandeling van kanker.

In totaal werden er in 2001 zeven nieuwe licentieovereenkomsten gesloten. Dit leidde in 2001 tot aanvangsbetalingen voor een bedrag van €2,7 miljoen in 2001 en een reeks mijlpaalbetalingen van €1,6 miljoen. De overheidssubsidies namen toe met 40% tot €1,2 miljoen.

De kosten van research en development namen in 2001 toe met €10,2 miljoen (+142% in vergelijking tot 2000). De toename wordt voornamelijk veroorzaakt door de stijging van het aantal medewerkers. Aan het eind van 2001 werkten bij Crucell 128 mensen in research en development.

De investering in research en development is een weerspiegeling van de strategie van Crucell om zich te richten op onderzoeks- en ontdekkingsprogramma's. De verkoop, algemene en administratieve kosten namen in 2001 toe met €0,7 miljoen (+8,0%). De capaciteit van de bedrijfsorganisatie is voldoende om de komende jaren effectief en efficiënt de onderzoeks- en ontwikkelingsprocessen te ondersteunen.

Verder heeft de onderneming verscheidene niet-kaskosten, zoals afschrijving van goodwill en kosten van optie- en aandelenregelingen. Door veranderingen in de boekhoudvoorschriften per 1 januari 2002 zal de goodwill niet meer geamortiseerd worden.

De rentebaten namen in 2001 toe met €5,3 miljoen tot €6,2 miljoen in vergelijking tot 2000. De toename weerspiegelt de aanzienlijk hogere kasreserves die het gevolg zijn van onze beursgang in oktober 2000. Op 31 december 2001 hadden wij €120 miljoen aan liquide middelen. Afgezien van de opbrengst van de uitgifte van gewone aandelen (€0,4 miljoen in 2001 en €128 miljoen in 2000), werd in totaal €16,2 miljoen in 2001 en €16,5 miljoen in 2000 van de liquide middelen gebruikt.

Crucell verwacht dat de cash flow uit bedrijfsvoering en beschikbare liquide middelen voldoende zal zijn om de bedrijfsvoering in 2002 af te dekken.

Vooruitzichten

In 2001 heeft Crucell alle belangrijke bouwstenen verzameld om zich te ontwikkelen tot een biotechnologiebedrijf van wereldformaat.

In de komende jaren zal Crucell zijn onderzoeks- en ontwikkelingactiviteiten op het gebied van antistoffen en vaccins verder intensiveren om de commerciële waarde van de pijplijn verder te vergroten.

Op het gebied van antistoffen is Crucell toegewijd om nieuwe *targets* te ontdekken en nieuwe antistoffen tegen deze *targets* te ontwikkelen. Daarbij ligt de nadruk op oncologie, infectieziekten en diabetes.

Op het gebied van vaccins zal Crucell zich richten op verdere marktpenetratie van PER.C6™ als platform voor conventionele vaccins en AdVac™ voor de recombinant adenovirusvaccins. Daarnaast werkt Crucell nog aan de verdere ontwikkeling van zijn eigen op PER.C6™ gebaseerde griepvaccin.

Crucell spant zich tevens in om het commerciële potentieel van PER.C6™ als productieplatform voor volledig menselijke monoklonale antistoffen verder te exploiteren.

De inkomsten van Crucell komen voort uit specifieke licentieovereenkomsten en kunnen daarom sterk verschillen van kwartaal tot kwartaal. Crucell wil zijn inkomsten van jaar tot jaar vergroten. Naar verwachting zal het bedrijf winstgevend worden op het moment dat zijn producten op de markt worden gebracht door licentiehouders die gebruik maken van Crucell's technologie.

Namens de Raad van Bestuur,

Domenico Valerio
President & CEO

Leiden, april 2002

Raad van Commissarissen

Crucell heeft een tweeledige bestuursstructuur bestaande uit een Raad van Bestuur (Management Board) en een Raad van Commissarissen (Supervisory Board). De Raad van Commissarissen houdt toezicht op en geeft advies aan de Raad van Bestuur. De Raad van Commissarissen heeft twee commissies ingesteld: een beloningscommissie en een auditcommissie.

Samenstelling van de Raad van Commissarissen

Zowel de voorzitter als alle leden van de Raad van Commissarissen hebben zitting in de Raad sinds deze in 2000 werd ingesteld. De zittingstermijn van de voorzitter en van alle leden loopt af in 2003. Geen van de leden van de Raad van Commissarissen is eerder lid van de Raad van Bestuur geweest. De Raad van Commissarissen is in 2001 vijfmaal bijeengekomen.

Per 31 december 2001 bestaat de Raad van Commissarissen van Crucell uit de volgende personen:

Pieter J. Strijkert (66, voorzitter)

De heer Strijkert was lid van de Raad van Bestuur van Gist-Brocades N.V. van 1985 tot 1995.

Michiel A. de Haan (54, vice-voorzitter)

De heer De Haan is oprichter van Atlas Venture, waar hij van 1980 tot 2000 *managing partner* was.

Jean Deleage (61)

De heer Deleage is oprichter van Alta Partners en is sinds 1996 algemeen partner.

Jason S. Fisherman (45)

De heer Fisherman is vice-president van Advent International Corporation sinds 1994.

Martijn Kleijwegt (47)

De heer Kleijwegt is general partner van Euroventures Benelux Team B.V. sinds 1985 en *managing director* van Life Sciences Partners sinds 1998.

Phil M. Satow (60)

De heer Satow was president van Forest Pharmaceuticals en is voormalig *executive vice-president* van Forest Laboratories.

Patrick Van Beneden (39)

De heer Van Beneden is *vice-president* van GIMV N.V.

Beloningscommissie

Bij de oprichting heeft Crucell's Raad van Commissarissen een beloningscommissie ingesteld om het beleid vast te stellen ten aanzien van de beloning van alle leden van de Raad van Bestuur en het Management Team. De leden van deze beloningscommissie zijn de heren Pieter Strijkert (voorzitter), Phil Satow en Patrick Van Beneden. De beloningscommissie heeft in 2001 tweemaal vergaderd.

Auditcommissie

De Raad van Commissarissen heeft een auditcommissie ingesteld bestaande uit drie, in het licht van de noteringsvoorschriften van de NASDAQ onafhankelijke, leden van de Raad van Commissarissen. Deze commissie is onder andere verantwoordelijk voor het plannen en beoordelen van de jaarlijkse en tussentijdse verslagen en rekeningen en voor het bewaken van de betrokkenheid van de accountants in dat proces. De eindverantwoordelijkheid voor het beoordelen van de jaarlijkse en tussentijdse rekeningen ligt bij de Raad van Commissarissen. De auditcommissie bestaat uit de heren Michiel de Haan (voorzitter), Martijn Kleijwegt en Jason Fisherman. De auditcommissie kwam in 2001 vier keer bijeen.

Stichting Preferente Aandelen

In 2000 heeft Crucell een stichting opgericht met de naam Stichting Preferente Aandelen Crucell, ook wel de *Preferred Foundation* genoemd. De Stichting Preferente Aandelen heeft tot doel de belangen van Crucell en de daaraan gelieerde ondernemingen te waarborgen door het kopen en beheren van preferente aandelen Crucell en de bijbehorende rechten uit te oefenen, met name de stemrechten. Crucell heeft met de Stichting Preferente Aandelen een overeenkomst gesloten volgens welke de Stichting Preferente Aandelen maximaal 50% van het aantal uitstaande aandelen van Crucell kan verwerven. De Stichting moet minimaal 25% betalen van de nominale waarde van de preferente aandelen die zij van Crucell koopt. Indien Crucell preferente aandelen aankoopt, mogen deze ingetrokken worden.

De Stichting Preferente Aandelen wordt bestuurd door een bestuurscollege van maximaal vijf personen. Tot dit college zijn benoemd de heer Pieter Strijkert in zijn hoedanigheid als voorzitter van de Raad van Commissarissen alsmede de heren Pieter Bouw, Mick W. den Boogert, Sweder van Wijnbergen en Gerard P. Krans. In geen geval mag de meerderheid van deze leden lid of voormalig lid zijn van de Raad van Bestuur of de Raad van Commissarissen van Crucell, noch werknemer van enig adviesbureau van Crucell, van de banken van Crucell of van Crucell zelf zijn. Het bestuurscollege benoemt deze onafhankelijke leden. De Raad van Commissarissen van Crucell benoemt de niet-onafhankelijke leden na overleg met de Raad van Bestuur. Crucell heeft geen preferente aandelen uitgegeven.

Stichting Prioriteit Crucell

Alle uitgegeven prioriteitsaandelen zijn eigendom van de Stichting Prioriteit Crucell, ook wel de *Priority Foundation* genoemd. Deze stichting is in 2000 in Leiden opgericht. De prioriteitsaandelen omvatten het recht om bindende nominaties te doen voor de leden van de Raad van Commissarissen. De Algemene Vergadering kan deze bindende nominaties teniet doen met tweederde meerderheid van de uitgebrachte stemmen. Bij deze stemming moet

meer dan helft van het uitgegeven aandelenkapitaal vertegenwoordigd zijn. Afgezien van de overdracht van prioriteits aandelen aan Crucell kunnen prioriteits aandelen alleen overgedragen worden met toestemming van de Raad van Bestuur en de Raad van Commissarissen. De Stichting Prioriteits aandelen wordt bestuurd door een bestuurscollege van tenminste vijf personen. Het bestuurscollege bestaat uit de leden van de Raad van Bestuur Domenico Valerio en Ton Logtenberg, de leden van de Raad van Commissarissen Pieter Strijkert en Michiel de Haan, en de onafhankelijke leden Gerlach Cerfontaine, Martin van Olffen en Joost van Heijningen Nanninga. Het bestuurscollege benoemt en ontslaat zijn eigen leden. Het college heeft in 2001 eenmaal vergaderd.

Directie

Domenico Valerio

President en Chief Executive Officer

Prof. Valerio heeft de onderneming in 1993 opgericht en is sinds de oprichting President & CEO. Voordat hij de onderneming oprichtte, was de heer Valerio hoofd van de afdeling Gentherapie van TNO, het grootste onafhankelijk onderzoeksinstituut in Nederland. Hij was *post-doctoral fellow* van het Salk Institute en *visiting scientific specialist* bij Genentech Inc. Sinds 1992 is prof. Valerio Gentherapie-hoogleraar aan de Univesiteit van Leiden, waar hij cum laude zijn doctoraal ontving.

Ton Logtenberg

Chief Scientific Officer

Prof. Logtenberg is oprichter van U-BiSys waar hij de functies President en Chief Scientific Officer bekleedde. Hij werd lid van de Raad van Bestuur van Crucell in juni 2000. Sinds 1996 is hij hoogleraar immunologie-biotechnologie aan de Universiteit van Utrecht. Tussen 1994 en 1995 was hij *visiting scientist* bij Becton Dickinson Immunocytometry Systems. Van 1989 tot 1995 was hij senior onderzoeker met steun van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. Van 1987 tot 1989 was prof. Logtenberg *post-doctoral fellow* aan het Howard Hughes Institute, Department of Biochemistry van Columbia University. Prof. Logtenberg heeft een Masters degree in biologie en is gepromoveerd aan de Universiteit van Utrecht. Hij is tevens verbonden als parttime hoogleraar aan de Afdeling Immunologie van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht.

Crucell's directie

President en Chief Executive Officer Domenico Valerio (45) en Chief Scientific Officer Ton Logtenberg (44) vormen de Raad van Bestuur van Crucell.

Domenico Valerio en Ton Logtenberg vormen samen met Ronald Brus (38, Chief Business Officer) en Leonard Kruimer (43, Chief Financial Officer) Crucell's Management Team. Het Management Team is verantwoordelijk voor het bepalen en uitvoeren van de strategie en de algemene gang van zaken in het bedrijf.

René Beukema is bedrijfsjurist en directiesecretaris van Crucell.

Leonard Kruimer

Chief Financial Officer

Benoemd in 1998. Van 1996 tot 1998 was de heer Kruimer consultant voor bedrijven als Pepsico en Koninklijke Boskalis Westminster N.V. Van 1988 tot 1995 bekleedde hij senior executive posities bij GE Capital, Kwik-Fit Europe and Continental Can Europe.

Hij heeft gewerkt voor McKinsey & Company en Price Waterhouse in New York. De heer Kruimer heeft een MBA van de Harvard Graduate School of Business

Administration. Hij is afgestudeerd aan de University of Massachusetts, Amherst, en is CPA (Certified Public Accountant) in de staat New York.

Ronald H.P. Brus

Chief Business Officer

Benoemd in 1997. Van 1994 tot 1996 was de heer Brus *Product Planning Physician* bij Forest Laboratories (New York) en van 1990 tot 1994 *Medical Director* bij Zambon B.V.

De heer Brus studeerde medicijnen aan de Universiteit van Groningen.

René K. Beukema

Bedrijfsjurist en directiesecretaris

Benoemd in 1999. Van 1994 tot 1999 was de heer Beukema senior juridisch adviseur bij GE Capital. Van 1991 tot 1994 was hij juridisch adviseur bij TNT Express Worldwide N.V. Hij studeerde rechten aan de Universiteit van Amsterdam.

Informatie voor aandeelhouders

Het aandeel Crucell staat genoteerd aan Euronext Amsterdam en aan de NASDAQ. Zowel de aandelen als ook de ADR's worden verhandeld onder het ticker symbool 'CRXL'. Gedetailleerde financiële informatie, waaronder de filings bij de *United States Securities and Exchange Commission (SEC)*, is te vinden op het *Investor Information* gedeelte van Crucell's website (www.crucell.com).

Financiële agenda 2002

Publicatie resultaten eerste kwartaal 2002	15 april 2002
Algemene Vergadering van Aandeelhouders	31 mei 2002
Publicatie resultaten tweede kwartaal	15 juli 2002
Publicatie resultaten derde kwartaal	14 oktober 2002
Publicatie jaarresultaten 2002	27 januari 2003

Grootaandeelhouders:

Atlas Venture	9,2%
Eureko B.V. (namens Life Science Partners)	7,6%
SHV Holdings N.V. (namens NPM)	7,2%
3i Group Plc	5,1%
Biotechnologie Fonds Vlaanderen N.V.	5,3%

Externe accountant

Ernst & Young, Den Haag

Externe juridisch adviseurs

Allen & Overy, Amsterdam
Cleary, Gottlieb, Steen & Hamilton, London
Freshfields, Amsterdam

Octrooigemachtigden

Vereenigde, Den Haag
TraskBritt, Salt Lake City

Fiscaal consulenten

Spigthoff, Amsterdam

ADR Depository

Bank of New York, New York

Investor Relations en Media Relations

Hill & Knowlton Nederland B.V., Amsterdam
Noonan Russo Presence, Londen en New York

Crucells partners in 2001

Crucell gaat samenwerkingsverbanden aan voor het verder ontwikkelen van zijn pijplijn van antistof- en vaccinproducten. Het bedrijf verleent licenties voor zijn technologie op het gebied van onderzoek, ontwikkeling en productie van vaccins, monoklonale antistoffen en gentherapieproducten.

Sector	Licentie	Type overeenkomst	Ingangsdatum
ANTISTOFFEN	Centocor Inc.	exclusief/commercieel	augustus 2001
VACCINS	Merck & Co. Inc.	niet-exclusief, commercieel	november 1998
	Merck & Co. Inc.	exclusief/commercieel, optie voor drie andere ziekten	oktober 2000
	Vaxin Inc.	semi-exclusief/onderzoek	juni 2001
PER.C6™ ANTISTOF-PRODUCTIEPLATFORM	Innogenetics N.V.	niet-exclusief/commercieel	januari 2002
GENTHERAPIE	Schering AG	niet-exclusief/commercieel	september 1998
	Merck & Co. Inc.	niet-exclusief/commercieel	november 1998
	Novartis/GTI Inc.	niet-exclusief/commercieel	mei 1999
	Pfizer Inc.	niet-exclusief/commercieel	juni 1999
	Aventis Pharmaceutical Products Inc.	niet-exclusief/commercieel	december 1999
	ML Laboratories LTD.	niet-exclusief/onderzoek	juni 1998
	Glaxo R&D LTD.	niet-exclusief/onderzoek	februari 1999
	Oxford Biomedica LTD.	niet-exclusief/onderzoek	januari 2000
	Bioheart Inc.	niet-exclusief/onderzoek	april 2000
	DirectGene Inc.	niet-exclusief/onderzoek	september 2000
	Eurogene LTD.	niet-exclusief/onderzoek	november 2000
	Cell Genesys Inc.	niet-exclusief/onderzoek	januari 2001
	Transgene SA	niet-exclusief/onderzoek en commercieel	april 2001
	Selective Genetics Inc.	niet-exclusief/onderzoek	juni 2001
	Molecular Medicine LLC.	Productielicentie	december 2001
	Lexigen Pharmaceuticals Corp.	niet-exclusief/onderzoek	december 2001

Verklarende woordenlijst

Adenovirus: Virus gebruikt als een vaccinvector.

AdVac™: Crucell's geotrooieerde adenovirusvectoren voor het ontwikkelen van nieuwe en doeltreffender vaccins.

Afweersysteem: Verdedigingssysteem van het lichaam tegen binnendringende ziekteverwekkers zoals virussen, parasieten en bacteriën, evenals tegen andere verstoringen van de lichaamsintegriteit zoals tumoren en transplantaten.

AIDS: *Acquired Immuno Deficiency Syndrome*, de ziekte veroorzaakt door het HIV-virus.

Antistoffen: Natuurlijke, door het afweersysteem van het lichaam aangemaakte eiwitten die behoren het fundamentele afweermechanisme tegen ziektekiemen. Iedere antistof herkent een ziekteverwekker aan de specifieke structuur en bindt zich daaraan, waarbij processen op gang komen die uiteindelijk leiden tot de vernietiging van de ziektekiem zodat het individu beschermd wordt tegen ziekten.

Biofarmaceutische producten: Eiwitten die geschikt gemaakt zijn voor gebruik als geneesmiddel. Het eerste biofarmaceutische middel dat gemaakt werd met de recombinant DNA-technologie was insuline, dat in 1982 werd goedgekeurd voor menselijk gebruik.

BMF: Biologics Master File. Informatie gedeponereerd bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) waaraan vertrouwelijke gegevens ontleend kunnen worden omtrent faciliteiten, processen en artikelen die gebruikt zijn bij de productie, verwerking, verpakking en opslag van voor mensen bestemde geneesmiddelen en biologische producten.

CHO: *Chinese Hamster Ovary Cells*; cellijn die wordt gebruikt voor de productie van recombinante eiwitten.

Diabetes: Ziekte veroorzaakt doordat het lichaam geen insuline aanmaakt, het hormoon dat verantwoordelijk is voor het afbreken van suiker in het bloed.

Eiwit: Organische macromoleculen (bijv. hormonen, enzymen en antistoffen) van wezenlijk belang voor alle levende cellen. Eiwitten bestaan uit één of meerdere ketens van aminozuren.

Faag: Virus dat bacteriën infecteert.

Faag bibliotheek: Technologie om zeer snel antistoffen te genereren met de gewenste bindingseigenschappen. Collectie van fagen die stukjes antistoffen op hun oppervlakte presenteren

FDA: De Amerikaanse *Food and Drug Administration*. De FDA bevordert en beschermt de volksgezondheid door te stimuleren dat veilige en doeltreffende producten, waaronder medicijnen, tijdig op de markt komen van en door toe te

zien op handhaving van de veiligheid van deze producten nadat ze in gebruik zijn genomen.

Gentherapie: Behandeling van ziekten door de transfer van therapeutische genen in de cellen van de patiënt, daarmee afwezige of defecte cellen vervangend of het stimuleren van een cel tot het produceren van een therapeutisch eiwit.

Glycosylering: Toevoeging van polysacchariden aan eiwitten tijdens hun ontstaan in de cel.

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*, het virus dat AIDS veroorzaakt.

Humanized: Bestaand uit een grote groep menselijke genen

Immuunsysteem: Afweersysteem van de mens tegen ongewenste indringers zoals virussen, parasieten en bacteriën. Dit systeem beschermt ook tegen afwijkingen van de menselijke integriteit zoals bijvoorbeeld tumoren en getransplanteerde organen.

Kanker: Ongeremde groei van lichaamscellen; kan voorkomen in ieder orgaan of weefsel en kan resulteren in de ontwikkeling van een tumor.

Klinisch onderzoek: Reeks tests, onderworpen aan strenge voorschriften, gericht op het aantonen van de veiligheid en doeltreffendheid van een therapeuticum.

MAbstract™: Crucell's geotrooieerde technologie die gebruikt wordt voor het ontdekken van *targets* en de ontwikkeling van geheel menselijke antistoffen tegen zulke *targets*.

Medicijn target: De moleculen waarheen geneesmiddelen worden gedirigeerd om in te grijpen in ziekteprocessen.

Monoklonale antistof: Antistof gemaakt van één enkele celkloon met specifieke bindende eigenschappen.

Pathogeen: Ziekte veroorzakende stof zoals een virus of een bacterie.

PER.C6™: Speciaal ontwikkelde menselijke cellijn om op zeer effectieve wijze biofarmaceutische producten te produceren. De cellijn PER.C6™ is afgeleid van een enkele set gezonde menselijke broncellen die zich door deling ongelimiteerd kunnen vermenigvuldigen.

Productieplatform: Technologie geschikt voor de fabricage van farmaceutische producten.

Recombinant: Materiaal (bijv. eiwitten, antistoffen en vaccinvectors) geproduceerd door genetische manipulatie.

Serum: Het vloeibare restant van bloed dat overblijft na verwijdering van stollingseiwitten en -cellen. De meeste cellen die in een laboratorium groeien zijn afhankelijk van bouwstoffen die aanwezig zijn in een serum. Tegenwoordig geeft de farmaceutische industrie om veiligheidsredenen de voorkeur aan het kweken van cellen zonder serum.

Target: In de context van Crucell's activiteiten een molecuul (op een tumorcel of een andere ziekte-gerelateerde cel) waartegen Crucell een specifieke therapeutische antistof ontwikkeld heeft.

Tumor: Ongeremde groei van lichaamscellen; kan voorkomen in ieder orgaan of weefsel.

Vaccin: Substantie met componenten die een immuunreactie oproepen.

Vector: Drager voor het overbrengen van immunologisch materiaal.

Contactadressen voor informatie

Archimedesweg 4
2333 CN, Leiden
The Netherlands
t +31 71 524 87 01
f +31 71 524 87 02
www.crucell.com
info@crucell.com

Business Development

Ronald Brus – Chief Business Officer
Arthur Lahr - Executive Director Antibody Business
Govert Schouten - Director Vaccine Business
Judith Heikoop - Director of Monoclonal Antibody Manufacturing Business
t +31 71 524 87 23
f +31 71 524 87 02
busdev@crucell.com

Personeelsbeleid

Mirjam Bollema - Manager HR
t +31 71 524 89 62
f +31 71 524 89 50
m.bollema@crucell.com
Voor recente vacatures, ga naar www.crucell.com

Investor Relations

Leon Kruimer - Chief Financial Officer
t +31 71 524 87 22
f +31 71 524 89 35
l.kruimer@crucell.com

Corporate Communications

Arie Bos, Hill & Knowlton Nederland B.V.
t +31 20 404 47 07
f +31 20 644 97 36
abos@hillandknowlton.com

Galápagos Genomics N.V.

Laurens G. Theunis - Business Development
t +32 15 34 29 00
f +32 15 34 29 01
laurens@galapagos.be