



## Quarterly Review

Volume 1- Nr. 3 15 oktober 2004

Nieuwsbrief voor investeerders

### In deze uitgave

- In perspectief
- Beleggersenquête
- Leon Kruimer: sterk derde kwartaal
- Vaccin tegen AIDS — een uitdaging
- Waarom zo'n gedoe over griep?
- Vragen die u stelde dit kwartaal

### Laatste nieuws

- [Crucell maakt resultaten derde kwartaal 2004 bekend](#)
- [Crucell start juridische procedure tegen CEVEC voor het schenden van het patent op PER.C6®](#)
- [Crucell krijgt tweemaal Europees octrooi: op PER.C6® en AdVac® technologieën](#)
- [Aviva / Delta Lloyd koopt 5,09% aandeel in Crucell](#)
- [Crucell verleent IAVI exclusieve licentie voor het gebruik van AdVac® technologie voor AIDS vaccin](#)
- [Met PER.C6® geproduceerd HIV vaccin maakt voortgang in klinisch onderzoek](#)
- [Crucell en Harvard Medical School maken resultaten bekend van innovatieve vaccintechnologie: AdVac®](#)

### 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 het vierde kwartaal:

- Leon Kruimer, CFO, presenteert op het Rodman & Renshaw Techvest 6th Annual Healthcare Conference in New York, 26-28 oktober 2004
- Analyst Meeting, New York, 16 november 2004; webcast @ [www.crucell.com](http://www.crucell.com)
- Crucell is aanwezig op het Euronext Small and Midcap Event in Parijs op 17 november 2004
- ING 4th Annual European Healthcare Conference, London, 7 december 2004
- Crucell publiceert jaarcijfers 2004, met video webcast, 24 januari 2005
- Onze beleggersdag op 7 december is vol

### In perspectief

Crucell heeft dit jaar, samen met haar partners, al een aantal grote stappen vooruit genomen in de belangrijksteontwikkelingsprogramma's. Daarnaast zijn wij, en dat is minstens zo belangrijk, druk bezig onze ontwikkelingsactiviteiten verder uit te breiden. Eerder dit jaar besloot de Aeras Global TB Vaccine Foundation de verdere preklinische en klinische ontwikkeling van Crucell's TBC vaccin te gaan financieren. Nu, in het derde kwartaal, zijn we een licentieovereenkomst aangegaan met het International Aids Vaccine Initiative (IAVI) om op basis van onze AdVac® technologie een AIDS-vaccin te ontwikkelen. Daarnaast ondersteunen wij Merck bij de verdere ontwikkeling van hun kandidaat-vaccin tegen HIV op basis van onze PER.C6® technologie. Dat wil zeggen dat wij met onze technologieën betrokken zijn bij twee belangrijke inspanningen in de strijd tegen AIDS. Nu wij naast de strijd tegen griep, Ebola, malaria, TBC en het West-Nijlvirus ook actief zijn in die tegen HIV, zijn wij wereldwijd betrokken bij bijna alle belangrijke inspanningen om vaccins tegen infectieziekten te vinden. Het zal een ieder duidelijk zijn dat wij onze missie, om één van de toonaangevende biotechnologiebedrijven te worden op het gebied van de bestrijding van infectieziekten, zeer serieus nemen. De huidige problemen rondom de voorraden griepvaccin in Amerika laten eens te meer zien hoe hard het nodig is dat er nieuwe producenten en nieuwe technologieën op de markt komen. Het ziet er naar uit dat de technologie van Crucell een steeds belangrijker rol zal spelen in het versterken van onze afweer tegen allerlei ziekten die de mens bedreigen. Tal van mensen zullen kunnen profiteren van onze groei — niet in het minst natuurlijk onze aandeelhouders.

Jaap Goudsmit  
Chief Scientific Officer

geboekt. Er zijn nog plaatsen beschikbaar voor onze beleggersdag op 15 maart 2005 op ons kantoor in Leiden

## Financieel overzicht

### Kerngetallen derde kwartaal 2004 (€ miljoen, behalve nettoverlies per aandeel)

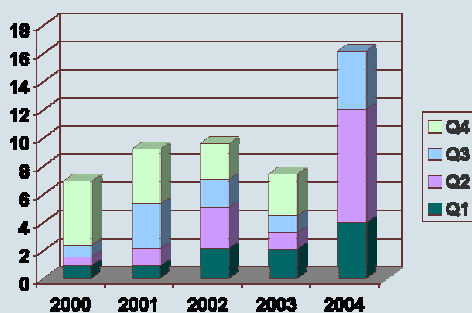
	Q3 2004	% verandering	Q3 2003
Omzet	4,1	242%	1,2
Nettoverlies (5,5)		24%	(7,2)
Nettoverlies per aandeel (0,15)		25%	(0,20)

Liquide middelen op:

30 september 2004 : 81,5

31 december 2003 : 87,2

### Omzet per kwartaal (EUR miljoen)



## Beleggersenquête- win een exemplaar van Jaap Goudsmit's nieuwe boek!

Bij dit nummer van Crucell's Kwartaalbericht voor beleggers vindt u een kort enquêteformulier, dat wij u vragen te willen invullen. De feedback van investeerders op de informatie en dienstverlening van Crucell is voor ons erg belangrijk. Deze feedback helpt ons om onze inspanningen in de toekomst te verbeteren.

U kunt de enquête eenvoudig on-line invullen — het kost u nog geen 5 minuten. U opent het enquêteformulier via deze link:

<http://survey.crucell.com>. Door de enquête voor 1 november in te vullen, maakt u kans op één van vijf gesigndeerde exemplaren van Jaap Goudsmit's nieuwe boek, [Viral Fitness](#).

## CFO Leon Kruimer: Een sterk derde kwartaal

Uit de resultaten over het derde kwartaal, zoals die deze week bekend werden gemaakt, bleek dat Crucell afstevent op het sterkste financieel resultaat sinds haar oprichting. De omzet is gestegen en de ramingen voor de 'cash burn' zijn voor de tweede achtereenvolgende maal naar beneden bijgesteld. CQR vroeg Chief Financial Officer Leon Kruimer om nadere uitleg over deze ontwikkelingen.



**CQR:** Leon, dit is een succesvol derde kwartaal. Wat maakte dat de inkomsten zo sterk stegen?

**LK:** De stijging is het gevolg van het feit dat wij meer licentie-inkomsten hadden en meer jaarlijkse betalingen uit onze samenwerkingsovereenkomsten ontvingen. Dat weerspiegelt ons bedrijfsmodel, waarin wij enerzijds hogere inkomsten uit licenties zoeken en anderzijds meer partnerovereenkomsten, zoals we die nu hebben voor het merendeel van onze programma's. Daarmee hebben wij externe financiering verkregen voor onze onderzoeksprogramma's en hebben wij tegelijkertijd onze expertise gebundeld met die van de bedrijven waarmee wij samenwerken. Dat heeft onze financiële positie versterkt

terwijl daardoor tegelijk het tempo van de ontwikkelingen is versneld. Bovendien hebben we in het derde kwartaal meer aan subsidie ontvangen dan in dezelfde periode in 2003.

**CQR:** Waarom heb jullie de ramingen ten aanzien van de 'cash burn' naar beneden bijgesteld?

**LK:** Dankzij onze forse inkomsten en de geringe stijging van de kosten hebben wij in totaal minder hoeven investeren in de bedrijfsvoering dan oorspronkelijk geraamd. Daarom hebben wij eerst bij de presentatie van de halfjaarcijfers en nu bij de presentatie van de cijfers van het derde kwartaal, de ramingen voor de 'cash burn' naar beneden kunnen bijstellen.

**CQR:** Waarom zo snel achtereen? Had Crucell dit niet aan het einde van het eerste halfjaar al kunnen voorzien?

**LK:** Onze inkomsten komen uit overeenkomsten met licentiehouders en met de partners waarmee wij samenwerken. Vooral overeenkomsten over gezamenlijke productontwikkeling zijn zeer ingewikkeld, met een looptijd over meerdere jaren achtereen. Vaak kunnen wij pas als de onderhandelingen bijna zijn afgerond, overzien wat voor inkomsten en kasstromen ermee zijn gemoeid. Dit jaar hebben wij een aantal van dat soort overeenkomsten gesloten. Wij hebben de neiging nogal behoudend te zijn in onze ramingen, maar nu zijn wij ervan overtuigd dat onze resultaten tot dusverre deze bijstelling rechtvaardigen.

**CQR:** Hoe komt het dat de kosten van R&D daalden ten opzichte van het derde kwartaal vorig jaar? Je zou verwachten dat die juist hoger zouden liggen naar mate het onderzoek dichterbij de klinische fase komt, terwijl er bovendien meer programma's tegelijkertijd lopen.

**LK:** Aanvankelijk hadden wij een hogere raming voor de kosten van extern onderzoek, maar wij hebben meer subsidies kunnen krijgen en een groter deel van het onderzoek door derden kunnen laten verrichten. Ik wil nogmaals benadrukken dat wij er in 2004 goed in zijn geslaagd externe partners aan te trekken die met ons zijn overeengekomen een belangrijk deel van het totale ontwikkelingstraject tot in de kliniek mee te financieren. Dat maakt de positie van Crucell des te sterker.

**CQR:** Financieel doet Crucell het prima en jullie

ontwikkelingsprogramma vordert goed, terwijl het ook steeds breder wordt. Hoe tevreden ben je over de koers van het aandeel in het licht van die successen?

**LK:** De beurskoers wordt door de markt bepaald. Natuurlijk, toen onze aandelen anderhalf jaar geleden verhandeld werden voor de helft van de nominale waarde — overigens niet ongebruikelijk in de wereld van de biotechnologie — waren we daar niet gelukkig mee. Het was geen weerspiegeling van de vorderingen die wij al hadden gemaakt. Inmiddels is de beurswaarde van de onderneming meer dan verviervoudigd. Dat sluit duidelijk beter aan bij wat wij al hebben bereikt. Wij zijn van plan om de beleggerswereld goed op de hoogte te houden van onze voortgang, zodat investeerders voor zichzelf kunnen bepalen wat zij ons waard vinden. Zolang onze prestaties indruk blijven maken, en wij zijn vast van plan ervoor te zorgen dat ze dat blijven doen, zal onze marktwaarde dat ongetwijfeld blijven weerspiegelen.

---

### **Een vaccin tegen AIDS — een uitdaging**

Een van de hoogtepunten van het zojuist afgesloten derde kwartaal was voor Crucell het sluiten van een licentieovereenkomst met de International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) voor het ontwikkelen van een AIDS-vaccin op basis van onze AdVac<sup>®</sup> technologie. IAVI is een non-profitorganisatie die door verschillende geldgevers wordt gefinancierd en die als doelstelling heeft het versnellen van de ontwikkeling van een vaccin tegen HIV-infectie en AIDS. De IAVI spant zich er ook voor in te zorgen dat een dergelijk vaccin ook beschikbaar zal zijn voor iedereen die het nodig heeft. In de afgelopen vijf jaar heeft de IAVI er mede toe bijgedragen dat vijf kandidaat-vaccins tegen AIDS alle stadia van idee tot tests bij de mens hebben doorlopen.

Er is een aantal redenen waarom het zo moeilijk is een vaccin tegen AIDS te ontwikkelen. HIV is een van de meest complexe virussen die ooit zijn waargenomen. Het is onderhevig aan voortdurende mutaties en recombinaties en we weten nog niet of het mogelijk zal blijken met één universeel vaccin immuniteit tegen alle HIV-subtypes te krijgen. HIV infecteert helper T-cellen, witte bloedcellen die een centrale rol spelen in het

immuunsysteem. Het HIV-virus vernietigt dus gericht het immuunsysteem, juist datgene waarmee een vaccin traditioneel samenwerkt. Bovendien hebben onderzoekers nog geen ideaal diermodel voor AIDS-onderzoek en is nog niet bekend wat een effectieve immuunreactie tegen AIDS precies zou moeten inhouden: antistoffen, geactiveerde immune cellen, of een combinatie van verschillende immuunreacties.

Wereldwijd loopt er een aantal programma's voor het ontwikkelen van een vaccin tegen HIV. Voor één daarvan, het VaxGen gp120 recombinant subunit vaccin, werden onlangs de Fase III effectiviteitstests afgerond. Helaas bleken deze niet aan te tonen dat het vaccin voldoende effectief was. Het recombinante vaccin van Aventis op basis van kanariepokken met een virale vector wordt op dit moment eveneens in Thailand uitgetest, waarbij VaxGen's gp120 vaccin gebruikt wordt om de effectiviteit te helpen vergroten.

Het vaccin van Merck met een verkoudheidsvirus (adenovirus) als vector, dat wordt geproduceerd met behulp van Crucell's PER.C6<sup>®</sup> technologie is het enige andere vaccin dat op dit moment tot voorbij Fase I van het onderzoek is gevorderd. Het gebruik van adenovirussen als vectoren lijkt daarbij zeer veelbelovend. Crucell's AdVac<sup>®</sup> technologie is daarbij van belang vanwege het probleem van reeds bestaande immuniteit: als mensen al immuun zijn tegen de meestgebruikte vector, serotype 5, is die natuurlijk niet meer te gebruiken — en dat is met onze AdVac<sup>®</sup> technologie te omzeilen. Crucell is er trots op een bijdrage te kunnen leveren aan de strijd tegen HIV. Door de samenwerking met IAVI en Merck ondersteunt onze technologie nu twee belangrijke onderzoeksprogramma's die, naar wij vertrouwen, een goede kans hebben tot een bruikbaar AIDS-vaccin te leiden.

---

### **Waarom zo'n gedoe over griep?**

Griepvaccins zijn op dit moment vaak in het nieuws. Vorig jaar hadden de Verenigde Staten al een fors probleem doordat er te weinig voorraad vaccin was, en dit jaar werd aan het begin van het griepseizoen de productielicentie van de op één na grootste fabrikant van griepvaccins, Chiron, opgeschort. Aan de vooravond van de jaarlijkse griepepidemie zijn de Verenigde Staten nu bijna de helft van hun

voorraden kwijt.

Er is maar weinig bekend over de oorzaak van de besmetting van de voorraden griepvaccin van Chiron, maar in ieder geval heeft dit de discussie over mogelijke alternatieven voor de huidige manier van produceren van griepvaccins opgerakeld. Dan hebben we het voornamelijk over een nieuwe generatie griepvaccins op basis van cellijnen van zoogdieren, zoals PER.C6®.

Bij de PER.C6® productietechnologie van Crucell wordt gebruik gemaakt van menselijke cellen om het griepvirus te kweken in grote bioreactoren. Het virus wordt dan gedeactiveerd en gereinigd, zodat het



in een vaccin kan worden gebruikt. Het bestaande procédé voor het vervaardigen van vaccins is in beginsel gelijk, zij het dat er dan kippeneieren worden gebruikt als voedingsbodem. Naar verwachting zal het gebruik van een puur op menselijk materiaal gebaseerde technologie als PER.C6® er toe leiden dat het product zuiverder is en het productieproces stabiel. Bovendien zou het gebruik van dergelijke cellen als productieplatform de productietijd (het kost nu meer dan een half jaar om een product op de markt te krijgen) met weken kunnen verkorten.

De wereldwijde marktleider voor griepvaccins is Aventis-Pasteur, met een marktaandeel van ongeveer 40%. Uiteraard volgt Aventis-Pasteur de laatste ontwikkelingen in de markt op de voet en wil zij de allermooiste technologieën gebruiken. Deze grootste producent van griepvaccins op basis van het traditionele proces met kippeneieren heeft ervoor gekozen te gaan werken met de productietechnologie van Crucell, op basis van menselijke cellen. Dat is een erkenning voor het feit dat de te verwachten vraag in de toekomst en de veranderingen in de technologie het nodig en mogelijk maken het bestaande productiesysteem, dus op basis van kippeneieren, te verbeteren.

Er moeten nog tal van stappen worden genomen voordat griepvaccins op basis van

PER.C6<sup>®</sup> — of een andere productietechnologie op celbasis — in de apotheek liggen. Een belangrijk onderdeel van dat proces is het voldoen aan de eisen van de FDA, die op dit moment nog niet volledig bekend zijn. Crucell en Aventis zullen het laatste nieuws over het gezamenlijke griepvaccinprogramma bekendmaken op de Crucell Analyst Meeting in New York op 16 november.

---

### Vragen die u stelde dit kwartaal

**Q:** Wat is het beleid van CRXL ten aanzien van octrooien en octrooirechten?

**A:** Op 6 oktober kreeg Crucell een tweetal Europese octrooien, voor respectievelijk de PER.C6<sup>®</sup> en de AdVac<sup>®</sup> technologie. Daarmee zijn onze rechten in Europa nu even sterk beschermd als dat ze in de VS al waren. Meteen daarna hebben wij stappen ondernomen tegen CEVEC, een Duitse onderneming die getracht heeft een menselijke cellijn op te zetten die te vergelijken is met PER.C6<sup>®</sup>. Naar de mening van Crucell is hier sprake van inbreuk op ons PER.C6<sup>®</sup> octrooi.

De strategie van Crucell is erop gericht onze technologieën verder te verbeteren en dan octrooi aan te vragen op die verbeteringen. Door voortdurend nieuwe octrooien aan te vragen, zorgen we ervoor dat onze technologieën langer en beter beschermd blijven. Wij beschikken over een eigen team van specialisten op het gebied van intellectuele eigendomsrechten die voortdurend werken aan het uitbreiden, beheren en beschermen van onze octrooien. Zij zorgen ervoor dat wij de waarde daarvan maximaal benutten door enerzijds het uitgeven van licenties en het aangaan van partnerovereenkomsten en anderzijds het zo nodig voeren van rechtszaken.

**Q:** U stelt dat een aantal producten weer dichter bij de klinische fase is gekomen. Wat voor voortgang is er nu feitelijk gemaakt op het gebied van productontwikkeling?

**A:** Er is dit kwartaal voortgang geboekt in al onze productprogramma's. Zo weten we nu dat de griepvirussen die waarschijnlijk het meest zullen worden gezien in het komende seizoen goed groeien op PER.C6<sup>®</sup> cellen. Wij zijn van plan meer te vertellen over onze plannen en de voortgang die wij maken op de Analyst Meeting

in New York op 16 november. De webcast hiervan zal worden uitgezonden om 14:30 uur Nederlandse tijd, 08:30 uur in New York. De webcast is te beluisteren via de website van Crucell, [www.crucell.com](http://www.crucell.com).

**Vergeet niet de enquête in te vullen!**

<http://survey.crucell.com>



**Vragen, suggesties, opmerkingen? Neem contact op met Crucell.**

Elizabeth Goodwin  
Director Investor Relations and Corporate Communications

Postbus 2048  
2301 CA Leiden

Tel: 071 524 8718  
Fax: 071 524 8935  
[ir@crucell.com](mailto:ir@crucell.com)