

**In deze uitgave**

- In perspectief
- Kruimer: Verder vooruit denken
- AFM onderzoek
- Vogelgriep: Risico van pandemie?
- Vragen van aandeelhouders
- Wie won er een boek?

**Laatste nieuws**

- [Resultaten nieuw onderzoek tonen aan dat één dosis "outbreak" vaccin volledig beschermt tegen Ebola infectie](#)
- [Crucell maakt resultaten eerste kwartaal 2005 bekend](#)
- [Crucell en NIH tekenen contract van € 21,4 miljoen voor productie Ebola-vaccin](#)
- [Crucell krijgt Amerikaans octrooi op STAR\(tm\) technologie](#)
- [Crucell's cel-cultuur technologie onderdeel van groot pandemisch griepvaccinprogramma Amerikaanse overheid](#)
- [AFM rondt onderzoek af naar optie uitoefening top Crucell](#)
- [Crucell krijgt exclusieve licentie op octrooien van NIH voor het commercialiseren van Ebolavaccins](#)
- [Crucell en NIH verlengen onderzoeksovereenkomst Ebolavaccin](#)
- [Crucell krijgt Europese octrooien op PER.C6® voor eiwitproductie](#)
- [Crucell bevestigt te zijn opgenomen in de Amsterdam Midkap Index van Euronext](#)
- [Crucell leeft voorschriften volledig na](#)
- [Crucell publiceert jaarcijfers 2004](#)
- [Crucell lid van internationale Influenza Vaccine Supply \(IVS\) task force](#)
- [Crucell maakt bekend dat Genentech de STAR\(tm\) technologie evalueert](#)
- [Crucell krijgt Europees octrooi op PER.C6® voor vaccinproductie](#)

**Laatste licentieovereenkomsten**

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

**In perspectief**

2004 was een goed jaar voor Crucell - een jaar waarin wij een aantal succesvolle overeenkomsten wisten af te sluiten. Als we kijken naar de lijst van de belangrijkste gebeurtenissen in ons persbericht over de jaarresultaten in januari, dan zien we hoeveel we in 2004 hebben bereikt. En het ziet er naar uit dat het jaar 2005, dat overigens al flink is gevorderd, nog belangrijker wordt voor Crucell. In drie van onze vier belangrijkste programma's gaat dit jaar het klinisch onderzoek van start. We werken daar al aan sinds we de nadruk zijn gaan leggen op het ontwikkelen van eigen producten. Deze programma's markeren in veel opzichten het begin van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

In de wereld om ons heen zien we steeds duidelijker dat onze keuze om ons te richten op infectieziekten de juiste was. In de afgelopen paar weken bleek dat eens te meer, toen er in Afrika Marburgkoorts uitbrak, een levensgevaarlijke vorm van hemorragische koorts die nauw verwant is aan Ebolakoorts. Van de 337 gevallen tot nu toe hadden er 311 een dodelijke afloop. Dit op het moment dat wij ons samenwerkingsprogramma met het Amerikaanse Vaccine Research Center (VRC) en het US Army Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID) op het gebied van vaccins tegen Ebola-, Marburg- en Lassakoorts hebben uitgebreid, nieuwe positieve resultaten hebben behaald en ook nog een productieovereenkomst ter waarde van € 21,4 miljoen hebben gesloten met de National Institutes of Health (NIH). En nog belangrijker, Crucell heeft een exclusieve licentie op bepaalde octrooien van de NIH gekregen om recombinante vaccins tegen Ebola te kunnen ontwikkelen en commercialiseren.

De uitbarsting van de Marburgkoorts komt pal nadat in Vietnam een aantal mensen overleed aan de dodelijke H5N1-variant van de vogelgriep. Veel onderzoekers zien daarin een mogelijke veroorzaker van een griep пандеміе (zie het artikel verderop in deze nieuwsbrief). En dat terwijl er al een aantal jaren grote problemen zijn met de voorraden voor de griepvaccin op het noordelijk halfrond. In 2004 zijn wij samen met Sanofi Pasteur begonnen met het ontwikkelen van vaccins tegen epidemische en pandemische griep op basis van onze PER.C6® technologie. Nú zijn wij een van de serieuze spelers op een snelgroeiende markt voor griepvaccins, waarin de productie op cellijnen steeds meer vorm krijgt. Ons productiesysteem, op basis van een menselijke cellijn, lijkt een aantal belangrijke productievoorwaarden te hebben op systemen die gebruik maken van andere cellijnen.

Onze bedrijfstak is er een vol risico's, maar wij zijn van

- [Cruce ll tekent PER.C6® licentieovereenkomst met Vascular Biogenics](#)
- [Cruce ll en DSM maken PER.C6® licentieovereenkomst bekend met Mitsubishi Pharma voor eiwitproductie](#)
- [Cruce ll sluit PER.C6® licentieovereenkomst met SingVax voor vaccins tegen Japanse encefalitis](#)
- [Cruce ll en DSM tekenen PER.C6® licentieovereenkomst met JCR Pharmaceuticals voor eiwitproductie](#)
- [Cruce ll en DSM tekenen PER.C6® licentieovereenkomst met Roche voor eiwitproductie](#)

## Aankomende activiteiten

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

- CFO Leon Kruimer heeft gepresenteerd op het Fourth Annual Needham & Company Biotechnology Conference in New York. Een webcast van deze presentatie is beschikbaar op [www.cruce ll.com](http://www.cruce ll.com).
- Cruce ll's [Jaarlijks Vergadering van Aandeelhouders](#) vindt plaats op 2 juni 2005 om 14.00 uur in het Hilton Hotel, Appollolaan 138-140 in Amsterdam.
- Cruce ll zal op 15 juni 2005 presenteren op het Biotechnology and Pharmaceuticals forum in New York. [Klik hier](#) voor informatie.
- Cruce ll publiceert tweede kwartaalcijfers op 18 juli 2005 om 14.00 uur. Een conference call vindt 30 minuten later plaats, en een live audio webcast zal beschikbaar zijn via de homepage van [Cruce ll's website](#).
- Bedrijfsbezoeken voor particuliere beleggers vinden plaats op 9 juni, 14 juni (vol), 13 september (vol) en 13 december. U kunt zich opgeven bij Femke van Egmond ([f.vanegmond@cruce ll.com](mailto:f.vanegmond@cruce ll.com)).

[Read more>>>](#)

mening dat wij deze risico's fors hebben beperkt door te gaan samenwerken met de nummer één in de wereld op het gebied van griepvaccins. Dat blijkt ook wel uit het subsidiebedrag van USD 97 miljoen dat het Sanofi-Cruce ll samenwerkingsverband onlangs ontving van de Amerikaanse HHS. Wij onderscheiden ons van onze concurrenten door de nadruk te leggen op het productieproces en daarbij iedere stap in het ontwikkelingsproces goed voor te bereiden. Het werk aan ons influenzaprogramma komt nu, net als dat op het gebied van Ebola en het West-Nijlvirus, in een kritische fase.

Wij zijn klaar voor wat een spannend en waardevol jaar belooft te worden voor Cruce ll.

Ronald Brus  
President & CEO

## Leonard Kruimer: Verder vooruit denken

Op 24 januari van dit jaar bekend maakten wij de resultaten over 2004 bekend. Die lieten zien dat 2004 het beste jaar is geweest sinds Cruce ll vier jaar geleden naar de beurs ging. De omzet steeg tot € 22,6 miljoen, driemaal zoveel als in 2003, en de 'cash burn' was nog nooit lager: € 10,5 miljoen. Bij de aankondiging van de resultaten over het eerste kwartaal bleek dat ook 2005 sterk van start is gegaan. CQR vroeg Chief Financial Officer Leonard Kruimer hoe Cruce ll denkt 2005 even succesvol te kunnen maken.



**CQR:** In 2004 heeft Cruce ll in het derde kwartaal zijn raming voor de 'cash burn' verlaagd tot € 10-15 miljoen in 2004. Dat heeft Cruce ll ruimschoots gehaald. Welke 'cash burn' verwacht u nu voor 2005?

**LK:** We verwachten voor 2005 een grotere 'cash burn' dan over 2004, doordat we steeds verder gaan met het klinisch onderzoek. Wel willen wij onze inkomsten uit licenties, jaarlijkse betalingen, partnerships en subsidies voor ontwikkeling zo hoog mogelijk houden. Al met al verwachten wij dat onze 'cash burn' in de orde van grootte van € 15 - 20 miljoen zal komen te liggen.

**CQR:** Wat voor effect denkt u dat het klinisch onderzoek zal hebben op het financieel resultaat in de toekomst?

**LK:** Het is niet meer dan redelijk er rekening mee te houden dat onze kosten zullen stijgen zodra wij beginnen met klinisch onderzoek. Vandaar onze raming voor de 'cash burn'. Maar wij beschikken over voldoende financiële middelen om daar in 2005 fors op in te zetten.

**CQR:** Wat voor invloed denkt u dat het opnemen van Cruce ll in de Euronext Midkap index in 2005 zal hebben?

**LK:** Dat wij een van de kandidaten waren voor opname in de Midkap, was gebaseerd op de aandelenomzet in euro's over het volledige jaar 2004 - dus dat is een bevestiging van onze prestatie in 2004. Als beloning voor het feit dat wij zijn opgenomen in de Midkap index kan Crucell verwachten meer aandacht te krijgen van de markt en van de media.

**CQR:** In 2005 worden de IFRS regels voor de financiële verslaglegging van kracht. Heeft dit gevolgen voor de jaarcijfers van Crucell?

**LK:** Wij verwachten dat het maar weinig zal uitmaken. Crucell heeft altijd gerapporteerd volgens US GAAP - en de verschillen tussen US GAAP en IFRS zijn minimaal. We blijven US GAAP hanteren.

**CQR:** Op 10 mei heeft Crucell 3,6 miljoen nieuwe aandelen uitgegeven. Waar gaat u dat geld voor gebruiken?

**LK:** Onze bestaande reserves willen wij gebruiken om de verdere ontwikkeling van onze bestaande vaccins (griep, West-Nijl, malaria en Ebola) over de komende paar jaar te financieren. Daarmee moeten wij op cash break-even kunnen komen. Als we die reserves zouden gebruiken voor het financieren van andere programma's, zouden we later in de problemen kunnen komen met de verdere ontwikkeling van onze vaccins.

De bedoeling van deze nieuwe kapitaalinjectie is om de verdere ontwikkeling te financieren van bepaalde eiwitten en antistoffen en ook van onze STAR(tm) technologie. Nu kunnen wij een groot deel van de verdere ontwikkelingsactiviteiten in eigen huis uitvoeren en hoeven we niet een groot deel van het toekomstig winstpotentieel weg te geven aan een partner. Met dit nieuwe eigen vermogen hebben we onze reserves en onze balans aanzienlijk versterkt en dus onze risico's verlaagd. Het is ons gelukt een aantal nieuwe investeerders binnen te halen met een lange-termijn visie op de waarde-ontwikkeling van het aandeel Crucell.

[Klik hier>>>](#) om naar de presentatie van Leonard Kruimer te luisteren tijdens de 4e Annual Needham & Company Biotechnology Conference in New York op 26 mei 2005. De webcast van deze presentatie is voor een periode van 90 dagen beschikbaar.

---

### **Crucell leeft voorschriften volledig na**

Crucell heeft zelf proactief de AFM gevraagd onderzoek te doen naar de regelmatigheid van het uitvoeren van opties door leden van de Raad van Commissarissen en Raad van Bestuur van Crucell op 18 januari 2005. Dat gebeurde nadat in de pers vraagtekens waren gesteld bij het feit dat dit tijdens een gesloten periode was gebeurd.

Het onderzoek van de AFM heeft niet aangetoond dat er sprake was van handel met voorkennis. De beslissing om de opties uit te oefenen was al genomen op 11 november 2004, twee maanden voordat de opties afliepen en voor de

gesloten periode, geheel in overeenstemming met de interne regelgeving van Crucell en de ter zake geldende wet- en regelgeving in Nederland en in de Verenigde Staten.

Ondanks het feit dat de voorschriften volledig waren nageleefd, heeft Crucell, gezien de ervaringen en om niet opnieuw vragen over zich af te roepen, besloten in de toekomst af te zien van het uitoefenen van opties in de gesloten periodes.

---

### **Vogelgriep: Wat is het risico van een pandemie?**

Internationale experts op het gebied van influenza zeggen al jaren dat het onvermijdelijk is dat er ooit weer een pandemische griep uitbreekt. De afgelopen jaren hebben zij daarbij vooral gewezen op het gevaar van uitbarstingen van vogelgriep in Azië. We hebben deze waarschuwingen al zó vaak gehoord, dat het risico groot is dat we ze gaan negeren.

Toch wijst alles erop dat die waarschuwingen helemaal niet overdreven zijn. In de 16 maanden sinds januari 2004 zijn er in Thailand en Vietnam 97 gevallen geïdentificeerd van de vogelgriep A-variant die bekend staat als H5N1. Daarvan hadden 53 een dodelijke afloop - een sterftepercentage van 55%.

Bijna alle ziektegevallen tot dusverre zijn terug te voeren op direct contact met besmette vogels. De verdere verspreiding van de ziekte is tot staan gebracht door het ruimen van miljoenen kippen, eenden en ander gevogelte in heel Azië. Men is echter bang dat het virus zal muteren naar een type dat van mens op mens kan overspringen. Als dat gebeurt, kan er snel een echte pandemie ontstaan.

Alle virustypen die A-griep veroorzaken, zijn voortdurend onderhevig aan mutaties. We hebben dan ook ieder jaar een nieuwe griepvaccinatie nodig om ons te beschermen tegen de nieuwste typen griep. Maar griepvirussen kunnen ook genetisch materiaal uitwisselen of herarrangeren en met andere subtypes nieuwe combinaties vormen - ook met types die dierziekten veroorzaken. En daardoor ontstaan dan weer geheel nieuwe subtypes, waartegen de mens nog niet immuun is. In het verleden heeft dat geleid tot pandemieën, zoals de Spaanse Griep van 1918-19, waar wereldwijd zeker 40 miljoen mensen aan zijn overleden. Onderzoekers zijn nu bang dat iemand die al is besmet met het menselijk griepvirus, daarnaast besmet zou kunnen raken met H5N1. Daaruit zou een nieuwe soort kunnen ontstaan, waarmee mensen elkaar direct kunnen besmetten. En ook varkens kunnen worden besmet met zowel menselijke griep als vogelgriep, zodat zij als 'mengvat' zouden kunnen dienen voor het ontstaan van een nieuw subtype influenza.

Een zorgelijk bericht uit Thailand is dat daar het afgelopen najaar in tenminste één geïsoleerd geval al sprake is geweest van overdracht van de ene mens op de andere. Een meisje van 11 lijkt haar moeder en haar tante met de ziekte te hebben aangestoken. Moeder en dochter zijn allebei overleden.

Op dit moment is nog niet te zeggen hoe gevaarlijk H5N1 zou zijn als het werkelijk een besmettelijke ziekte bij de mens werd. Toch adviseren de gezondheidsautoriteiten regeringen over de hele wereld zich voor te bereiden op een mogelijke pandemie. Dat betekent natuurlijk in de eerste plaats: zorgen voor voldoende voorraden vaccin. En dan zijn de beperkingen van de huidige productiemethoden een bron van ernstige zorg. Er is grote behoefte aan nieuwe vaccins tegen alle soorten influenza die snel en gemakkelijk kunnen worden gemaakt.

Wil de industrie kunnen voldoen aan de grote vraag die ontstaat als er ooit daadwerkelijk een pandemie uitbreekt, dan zal productie op basis van cellijnen een belangrijke rol kunnen spelen. De traditionele productiemethode op eieren zal immers nooit aan de grote vraag kunnen voldoen. Voor ons samenwerkingsverband met Sanofi Pasteur, waarin wij vaccins tegen epidemische en pandemische griep ontwikkelen op basis van PER.C6®, belooft 2005 een belangrijk jaar te worden. Het klinisch onderzoek met onze eerste kandidaatvaccins gaat volgens schema in het derde kwartaal van start. Met dit programma willen wij een wezenlijke bijdrage leveren aan het wereldwijde verdedigingsstelsel tegen een mogelijke uitbarsting van pandemische griep.

---

### Vragen van aandeelhouders

**Q.** Waarom wordt Dinko Valerio geen lid van de Raad van Commissarissen?

**A.** Wij waren het er allemaal over eens dat Dinko Valerio als adviseur een grotere bijdrage zou kunnen leveren aan de verdere ontwikkeling van Crucell dan wanneer hij zou zijn gebonden aan de formele beperkingen die gelden voor een lid van de Raad van Commissarissen. Hij is nu voor een periode van vier jaar als adviseur aangesteld.

**Q.** Ik heb gehoord dat aandelen CRXL voor Amerikaanse investeerders vallen onder de 'Passive Foreign Investment Company' (PFIC) regels van de Amerikaanse belastingdienst. Om niet volgens de PFIC regels te worden belast, schijnt ik Crucell te moeten aanwijzen als een 'Qualified Electing Fund'. Kunt u mij daar meer over vertellen?

**A.** Wij zijn van mening dat wij over 2004 inderdaad een PFIC waren. De vereiste PFIC verklaring voor Crucell N.V. en haar dochterondernemingen voor het boekjaar 2004 is te vinden op de website van Crucell, in het onderdeel Investors, onder 'Shareholder Services'. Wij adviseren onze Amerikaanse aandeelhouders hun belastingadviseur te raadplegen voor zij enige stap nemen met betrekking tot de PFIC regels.

---

### Wie won er een boek?

In de laatste uitgave van Crucell's Quarterly Review boden wij onze lezers de kans een gesigneerd exemplaar van Jaap Goudsmit's Viral Fitness te winnen. Van harte gelukgewenst, L. Potash, H. Keyner, B. Greydanus en P. de Gier.



---

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

Harry Suykerbuyk  
Director Investor Relations and Corporate Communications

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

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

If you believe that you received this message in error or do not wish to receive further emails, please [click here](#)

This newsletter contains forward-looking statements that involve inherent risks and uncertainties. We have identified certain important factors that may cause actual results to differ materially from those contained in such forward-looking statements. For information relating to these factors please refer to our Form 20-F, as filed with the U.S. Securities and Exchange Commission on February 27, 2004, and the section entitled "Risk Factors". The company prepares its financial statements under generally accepted accounting principles in the United States (US GAAP).

©2004 Crucell N.V.