

641

year-old women; (2) use of qHPV vaccine does not have any adverse health impact through ~4 years following the completion of the vaccination regimen in MAW; (3) administration of qHPV vaccine does not adversely affect fertility or pregnancy outcomes in mid-adult women, and (4) the safety profile of a 3-dose regimen of qHPV vaccine is not affected by baseline HPV infection or disease status. The safety profile from P019 is consistent with current labelling of the qHPV vaccine.

2.5.6 Benefits and Risks Conclusions

2.5.6.1 Overview

HPV infection is the most common sexually transmitted infection worldwide. The attack rate is high in sexually active adults. While the peak incidence of HPV infection occurs within 10 years of sexual debut, social changes (e.g., later marriage, increasing divorce rates, and infidelity) have increased the risk of HPV infection in women in their late 20s, 30s, and 40s. This risk is demonstrated in the placebo arm of Protocol 019: (1) at Day 1, 67% of study subjects had no evidence of past or current infection with any of the 4 vaccine HPV types; and (2) among placebo subjects who were naïve to vaccine HPV types at Day 1, the incidence of persistent HPV 6, 11, 16, or 18 infection or disease (CIN any grade and EGL) was 2.0 per 100 person-years at risk.

The high rates of cervical, vulvar, and vaginal diseases that begin after sexual debut in late adolescence, and continue through the 20s, 30s, and 40s, point to the need for a highly effective vaccine against HPV.

In the Endpoint-driven Analysis for qHPV vaccine, the following benefits were demonstrated:

1. **Efficacy:** prophylactic administration of qHPV vaccine to 16- to 26-year-old young women was shown to be highly effective in preventing HPV 16- and HPV 18-related cervical, vulvar, and vaginal cancer and cervical, vulvar, and vaginal pre-cancers (CIN 2/3 and AIS; VIN 2/3, and VaIN 2/3, respectively); HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related cervical, vulvar, and vaginal dysplasia (CIN [any grade] or AIS; VIN, VaIN); and HPV 6- and 11-related condyloma acuminata.
2. **Immunogenicity:** the vaccine was shown to be highly immunogenic in all populations in which it was tested (9- to 26-year-old girls and women; 9- to 15-year-old boys). Vaccine-induced anti-HPV 6, 11, 16 and 18 responses were shown to persist through 5 years following initiation of a 3-dose regimen of qHPV vaccine.
3. **Safety:** administration of qHPV vaccine was shown to be generally-well tolerated in all populations in which it was evaluated. There were no vaccine-related serious adverse experiences. No safety signals were identified with the exception of increased incidences of transient injection-site adverse experiences and low-grade fever following vaccination. Use of qHPV vaccine did not impact overall pregnancy outcomes. Administration of qHPV vaccine to nursing mothers did not affect the health of the mother or the nursing child.

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Aprobado

Restricted Confidential - Limited Access

10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firm. Sebastian Darfo Goldent
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



643

New Information on the Immunogenicity of qHPV Vaccine in 24- to 45-Year-Olds. The expansion of the age range in which the qHPV vaccine was evaluated allowed for a comprehensive analysis of the impact of age at vaccination on the immune response to the qHPV vaccine. For all 4 vaccine HPV types, there was an inverse correlation between age at vaccination and anti-HPV GMTs at Months 7, 24 and 48. Given that the prophylactic efficacy of the 3-dose regimen of qHPV vaccine across the age range remained above 90% for the relevant primary endpoints, it is likely that the efficacy of qHPV vaccine in MAW will be as durable as the efficacy of qHPV vaccine in YAW.

Among MAW who were seropositive to vaccine HPV types at Day 1, vaccine induced immune response to the types for which they were positive were comparable to those observed among YAW who were seropositive to the same type at Day 1. These results suggest that MAW can mount anamnestic responses that are as robust as those observed in YAW. Such anamnestic responses are critical to the durability of the efficacy of vaccines in general. These data provide further support to the likelihood that the protective efficacy of the qHPV vaccine in MAW will be long-lived.

New Information on the Safety of qHPV Vaccine in 24- to 45-Year-Olds. The administration of qHPV vaccine was found to be generally well-tolerated. The proportions of subjects who reported serious adverse experiences, or who discontinued due to an adverse experience were low and were comparable between vaccination groups. Injection-site adverse experiences were more common among subjects who received qHPV vaccine compared with placebo subjects, but most of these adverse experiences were mild or moderate in intensity.

New information was also obtained with regard to pregnancy outcomes. The proportions of pregnant subjects who experienced adverse outcomes (fetal loss, congenital anomaly) were comparable between vaccination groups.

2.5.6.3 Limitations and Risks

Based on the current and prior Applications, the following efficacy, immunogenicity, and safety risks and limitations have been identified:


1. The full duration of protection induced by the qHPV vaccine remains to be determined


Individuals remain at risk for HPV infection as long as they remain sexually active. The efficacy of qHPV vaccine, as well as immune memory, was demonstrated only through 5 years of follow-up post-vaccination onset in YAW and approximately 4 years of follow-up post-vaccination onset in MAW.

The current data set provides important reassurance regarding the durability of vaccine-induced protective efficacy:

- Efficacy with respect to HPV 18-related endpoints remained high, even though a substantial proportion of study subjects were nominally anti-HPV 18 seronegative during the persistence phase. This finding suggests that the important role of immune memory and anamnestic responses in the protective

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED

Restricted  Confidential - Limited Access


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
JULIO P. GONZALEZ
Aprobado

10-Mar-2010


MERCK SHARP & DOHME ARG INTL
Farm. Sebastian Dario Gordini
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



efficacy of the qHPV vaccine. The strong and durable immune memory induced by of qHPV vaccine was demonstrated in P007-10 (see prior supplemental Application).

- The duration of follow-up in P019 was a median of 4.0 years per study participant (mean follow-up time was 3.8 years), the high efficacy of the vaccine, the modest impact of age on anti-HPV GMTs over the 24- to 45-year-old age range, and the strong anamnestic responses induced by the qHPV vaccine in MAW who were seropositive at Day 1 support the durability of the protective efficacy induced by qHPV vaccine when administered to MAW.
- Subjects in P019 will be followed for a total of 10 years to further evaluate the duration of efficacy of qHPV vaccine in MAW.

2. Because the efficacy of the vaccine approached 100%, it was not possible to define immune correlates of efficacy

To define immune correlates of efficacy, it is necessary to have a sufficient number of cases of infection or disease caused by vaccine HPV type in subjects who received a 3-dose regimen of qHPV vaccine and who underwent anti-HPV testing, so that anti-HPV levels can be correlated with potential for a breakthrough infection. The efficacy of qHPV vaccine has remained near 100% in the PPE population to date. Among the 4 subjects who received qHPV vaccine, had cervical, vulvar, or vaginal disease caused by vaccine HPV types, and underwent serologic testing, there was no obvious cut-point to define an immune correlate of efficacy.

Summary Statement

The data obtained in the current Supplemental Application strongly support the main conclusions of the Original and First Supplemental Applications. There is strong evidence for efficacy in a population that is representative of the population for which qHPV vaccine is intended, with little safety risk. Administration of qHPV vaccine to adolescents and adults is highly likely to induce protection through periods of high risk for acquisition of infection with vaccine HPV types.

The qHPV vaccine has clearly demonstrated a favorable benefit/risk ratio. On the basis of the data presented in the original Application and the current supplemental Application, the indication proposed below is justified:

The qHPV vaccine is a vaccine indicated in girls and women 9 to 45 years of age for the prevention of cervical, vulvar, and vaginal cancer, cervical dysplastic lesions, and genital warts caused by HPV:

The qHPV vaccine is indicated to prevent the following diseases:

- *Cervical, vulvar, and vaginal cancer caused by HPV types 16 and 18*
- *Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11*

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
 Restricted Confidential - Limited Access
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 J. [Signature]
 Apellido

10-Mar-2010
 MERCK SHARP & DOHME S.A. S.R.L.
 Farm. Sebastián Darío Goldente
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15458

2.5.6.2 New Information Presented in the Current Application


The P019 end-of-study data presented with this Application extend these benefits in a very important way: they demonstrate the benefit of the qHPV vaccine among 24- to 45-year-old women. These data show that both susceptibility to and risk for persistent infection and disease exists in this population of women. While high efficacy was shown in the original application, the extended period of follow-up has now demonstrated high efficacy against clinically manifest lesions such as CIN, genital warts, as well as persistent infection, in all study populations. Additionally, the relationship of HPV 16 and 18 persistent infection and subsequent high grade disease, as well as the relationship of HPV 6/11 persistent infection and subsequent condyloma acuminata, have been demonstrated in women ages 24 to 45 years of age, as it has in younger women.

New Information Regarding the Efficacy of qHPV Vaccine in Mid-Adult Women (MAW). The efficacy study of qHPV vaccine in MAW evaluated a composite endpoint for persistent infection, CIN, or EGL caused by vaccine HPV types. Inclusion of persistent infection in this endpoint was justified by (1) the size and results of the clinical trials of qHPV vaccine in YAW; (2) the central role of persistent infection in the pathogenesis of HPV-related cervical, vulvar, and vaginal disease; and (3) the consistent efficacy of the qHPV vaccine with respect to persistent infection and to cervical, vulvar, and vaginal disease caused by vaccine HPV types.

Prophylactic administration of qHPV vaccine was highly effective in preventing HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related persistent infection or cervical, vulvar, or vaginal disease. In the PPE population: (1) the magnitude of efficacy was comparable to that seen among YAW; (2) efficacy was observed in both age strata; (3) efficacy was observed with respect to HPV 16- and 18-related endpoints alone, and HPV 6- and 11-related endpoints alone; and (4) high efficacy with respect to HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related CIN (any grade), AIS, or EGL was observed. These results justify the application of conclusions regarding the efficacy of the qHPV vaccine in YAW to the MAW population.

These results have profound public health implications. Implementation of vaccination programs in adolescent and adult women will substantially reduce their risk of cervical, vulvar, and vaginal cancer. Based on the rates of cervical cancer and precancers in the United States, universal vaccination programs targeting adolescent and young-adult women using qHPV vaccine (currently being implemented) will eliminate ~5000 cases of cervical cancer and ~1500 cases of vulvar or vaginal cancer annually. Substantial reductions in the burden of cervical, vulvar, and vaginal dysplastic lesions can also be expected: ~120,000 fewer CIN lesions, ~400,000 fewer cases of genital warts. Fewer women will experience Pap test abnormalities requiring colposcopic follow-up, and rates of surgical excision procedures will decrease by over 40%. Vaccination programs will also improve quality of life, as fewer women will have to contend with a diagnosis of cancer or precancer, and the realization that they have a sexually-transmitted disease. Vaccination of Mid-Adult Women will hasten the accrual of this benefit, as this population is sexually active and therefore at immediate risk of HPV infection. Taken together, these benefits will result in a strong, positive impact to women's health.

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED

Restricted  Confidential - Limited Access

10-Mar-2010


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
JOSÉ APARICIO
Aprobado

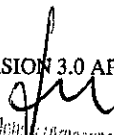
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentou
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15498

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- *Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma in situ (AIS)*
- *Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1*
- *Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3*
- *Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3*
- *Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 1*
- *Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 1*

The qHPV vaccine also provides protection against HPV 31-, 33-, 52- and 58-related CIN (grades 1, 2, 3) or AIS.

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
Restricted  Confidential – Limited Access


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Buenos Aires
Argentina

10-Mar-2010


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

2.5.7 Literature References

[Ref. 5.4: 327] Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis* 1997;176:1141-5.

[Ref. 5.4: 328] Sigurdsson K. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer: evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991. *Int J Cancer* 1993;54:563-70.

[Ref. 5.4: 341] Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*; 1995 Jun 6-13. Lyon, France, 1995:1-87.

[Ref. 5.4: 342] Bernard H-U, Bosch FX, Campo MS, Cuzick J, Gissmann L, Koutsky LA, et al. Studies of cancer in humans. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon, France, 1995:87-130.

[Ref. 5.4: 450] Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(1):1-9.

[Ref. 5.4: 496] Conaglen HM, Hughes R, Conaglen JV, Morgan J. A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus. *Int J STD AIDS* 2001;12:651-8.

[Ref. 5.4: 533] Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:39-43.

[Ref. 5.4: 685] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.

[Ref. 5.4: 744] Hippeläinen M, Syrjänen S, Hippeläinen M, Koskela H, Pulkkinen J, Saarikoski S, et al. Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 1993;20(6):321-8.

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
Restricted Confidential - Limited Access

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
APPROVED

10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG INA
Farm. Sebastian Dario Gordini
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

[Ref. 5.4: 807] Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Møller H. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England. *Gynecol Oncol* 2003;90:131-6.

[Ref. 5.4: 824] Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W, McManus S, Erens B, Mercer CH, et al. Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience. *Lancet* 2001;358:1843-50.

[Ref. 5.4: 827] Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1397-403.

[Ref. 5.4: 1018] Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:35-44.

[Ref. 5.4: 1022] de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.

[Ref. 5.4: 1091] Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance Summaries: Youth Risk Behavior Surveillance--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(SS-2):1-96.

[Ref. 5.4: 1124] Boyce W, Doherty M, Fortin C, MacKinnon D. Canadian youth, sexual health and HIV/AIDS study: council of ministers of education, Canada, 2003.

[Ref. 5.4: 1160] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau M-C, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.

[Ref. 5.4: 1225] Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-9.

[Ref. 5.4: 1235] American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2005*. Atlanta: American Cancer Society, 2005.

[Ref. 5.4: 1705] Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 1):S37-S56.

[Ref. 5.4: 1716] Kotloff KL, Wasserman SS, Russ K, Shapiro S, Daniel R, Brown W, et al. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sex Transm Dis* 1998;25(5):243-50.

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
Restricted Confidential - Limited Access

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Aprobado

10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

- [Ref. 5.4: 1767] Anonymous. Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA). *JAMA* 1993;270(24):2975-81.
- [Ref. 5.4: 1805] Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ, and the AMA Expert Panel on External Genital Warts. External genital warts: report of the American Medical Association consensus conference. *Clin Infect Dis* 1998;27:796-806.
- [Ref. 5.4: 1821] Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
- [Ref. 5.4: 1867] Murakami M, Gurski KJ, Steller MA. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *J Immunother* 1999;22(3):212-8.
- [Ref. 5.4: 1887] Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH, for the 1992 National Cancer Institute Workshop. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994;271(23):1866-9.
- [Ref. 5.4: 1889] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3-8.
- [Ref. 5.4: 1917] Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(6):464-74.
- [Ref. 5.4: 1929] Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995;13(16):1509-14.
- [Ref. 5.4: 1969] Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: current diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(5):1127-41.
- [Ref. 5.4: 1984] von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000;76:162-8.
- [Ref. 5.4: 2010] Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11553-7.

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED

Restricted Confidential - Limited Access

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

APPROVED

10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

[Ref. 5.4: 2037] Hampf M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1361-8.

[Ref. 5.4: 2111] Fields J, Casper LM. America's families and living arrangements, 2000, Jun-2001.

[Ref. 5.4: 2931] memo to Mallary S, Saah A from Bautista OM: V501-019: Supplement to EOS CSR, 02-Dec-2009.

[Ref. 5.4: 2945] Trottier H, Mahmud S, Prado JCM, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis* 2008;197:1436-47.

[Ref. 5.4: 3147] V501-019: Supplement to EOS CSR Table 11-92: Summary of anti-HPV percent seroconversion by vaccination group (per-protocol immunogenicity population). 16-Nov-2009.

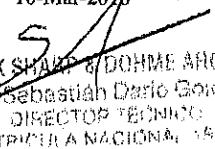
[Ref. 5.4: 3159] Statistical Analysis Plan: Safety, immunogenicity, and efficacy of GARDASIL™ [human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine] in mid-adult women -- the FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto Cervical Cancer) study (Study 019), 2007.

[Ref. 5.4: 3242] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine safety - information from FDA and CDC on Gardasil and its safety (archived), 2008. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/HPVArchived.html>

[Ref. 5.4: 3243] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):750-7.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Ferrero
 Aprobado

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
 Restricted Confidential - Limited Access

10-Mar-2010

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Ferrero Sebastián Darío Godoy
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15640

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

2.5.8 Appendix

Appendix 2.5: 1

Assessment of the Value of HPV 16/18-Related Persistent Infection as a Predictor of HPV 16/18-Related CIN 2/3, AIS, or Cervical Cancer
(Protocol 012: MITT-2/Naive to the Relevant HPV Type Population)

Analysis	Placebo Group (N = 1,788)							
	N	Case of Persistent Infection		Progressed to Disease After Persistent Infection		Likelihood Ratio		Negative (95% CI) (0.21, 0.62)
		Yes	No	Yes	No	Positive (95% CI) (3.4, 6.3)	LR- 0.36	
HPV 16/18-related PI vs. HPV 16/18-related CIN 2/3 or worse	1,658	Yes 20	No 219	Yes 9	No 1,410	LR+ 5.1		

N = Number of subjects randomized to placebo who received at least 1 injection.
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.
CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; LR+ = Likelihood ratio positive; LR- = Likelihood ratio negative; PI = Persistent infection.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Buenos Aires, Argentina

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Sebastián Darío Goidentu
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

HPV7601-SQC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Merck Sharp & Dohme Argentina, Inc.
Aprobado

Appendix 2.5:2

Assessment of the Value of HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection as a Predictor of HPV 6/11/16/18-Related Disease
(Naive to the Relevant HPV Type Population)

Analysis	Placebo Group (N=1,907)								
	N	Case of Persistent Infection		Progressed to Disease After Persistent Infection		Likelihood Ratio		Negative (95% CI)	
		Yes	No	Yes	No	LR+	Positive (95% CI)		LR-
HPV 6/11/16/18-related PI vs. HPV 6/11/16/18-related Condyloma or CIN 2/3 or worse	1,808	Yes 17	No 112	Yes 1	No 1,678	LR+ 15.1	Positive (12.2, 18.6)	LR- 0.06	Negative (<0.01, 0.40)
HPV 6/11-related PI vs. HPV 6/11-related Condyloma	1,496	Yes 10	No 40	Yes 0	No 1,446	LR+ 37.2	Positive (27.4, 50.4)	LR- 0.00	Negative (NA, NA)
HPV 16/18-related PI vs. HPV 16/18-related CIN 2/3 or worse	1,777	Yes 7	No 77	Yes 1	No 1,692	LR+ 20.1	Positive (14.3, 28.3)	LR- 0.13	Negative (0.02, 0.82)

N = Number of subjects randomized to placebo who received at least 1 injection.

n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; LR+ = Likelihood ratio positive; LR- = Likelihood ratio negative; NA = Not available or evaluable; PI = Persistent infection.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldoni
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Merck Sharp & Dohme (Argentina)
S.A. - Merck & Dohme
Argentina

Appendix 2.5: 3

Listing of Protocols That Provided Updated or New Data for Cervical Disease Efficacy (Protocols 019)

Protocol Reference	Study Design and Treatment Duration	Treatment Groups and Number of Subjects Who Received 1, 2, or 3 Doses of the Correct Clinical Material (N)	Gender, Number of Randomized Subjects, Mean Age, and Age Range at Enrollment	Duration of Post-Month 7 Follow-up	Cervical Disease Efficacy Results and Conclusions
019 [Ref. 5.3.5.1: P019]	Randomized, double-blind (operating under in-house blinding procedures), placebo-controlled, multicenter, multinational safety, immunogenicity, and efficacy trial.	(1) qHPV vaccine (N = 1910) (2) Placebo (N = 1907)	Female: 3,819 Male: 0 Mean Age: 34.3 years Age Range: 21 to 46 years	Mean = 41 months	Results: Efficacy. The overall efficacy against HPV 6/11/16/18-related persistent infection, CIN, or EGL is 88.7% (95% CI: 78.1, 94.8). Efficacy among those 24 to 34 years of age is 91.3% (95% CI: 78.4, 97.3) and 83.8% (95% CI: 57.9, 95.1) in those 35 to 45 years of age. The efficacy against HPV 16/18-related PI, CIN, or EGL is 84.7% (95% CI: 67.5, 93.7). Efficacy among those 24 to 34 years of age is 86.0% (95% CI: 64.0, 95.7) and 81.8% (95% CI: 36.3, 96.6) in those 35 to 45 years of age. The efficacy against HPV 6/11-related PI, CIN, or EGL is 94.8% (95% CI: 79.9, 99.4). Efficacy among those 24 to 34 years of age is 100% (95% CI: 83.2, 100) and 86.2% (95% CI: 40.0, 98.5) in those 35 to 45 years of age. The efficacy against HPV types 6/11/16/18, in the PPE, PI was 89.6% (95% CI: 79.3, 95.4), CIN (any grade) was 94.1% (95% CI: 62.5, 99.9), CIN2/3 or worse was 83.3% (95% CI: 37.6, 99.6), and Condyloma was 100% (95% CI: 30.8, 100). The efficacy against HPV types 16/18, in the PPE, PI was 86.2% (95% CI: 69.4, 94.7), CIN (any grade) was 92.4% (95% CI: 49.1, 99.8), and CIN2/3 or worse was 83.4% (95% CI: -36.7, 99.6). The efficacy against HPV types 6/11, in the PPE, PI was 94.7% (95% CI: 79.7, 99.4) and Condyloma was 100% (95% CI: 30.7, 100). The overall efficacy against HPV 6/11/16/18-related persistent infection, CIN or EGL, in women who were seropositive and PCR negative at baseline for the relevant type is 66.8% (95% CI: 3.8, 90.5). Efficacy was found mostly in the older age stratum, 34 to 45 year-old women, where efficacy is 81.3% (95% CI: 14.4, 98.0). Immunogenicity: Vaccination with qHPV vaccine produced robust antibody responses in women 24 to 45 years of age. In both age strata, seropositivity to each of the 4 vaccine HPV types exceeded 97% at Month 7 (4 weeks postdose 3). At Month 48, 91.5%, 92.0% and 97.4% were seropositive for HPV 6, HPV 11 and HPV 16. For HPV 18, this proportion was 47.9%. Despite the nominal loss of seropositivity, no cases of HPV 18 infection or disease were observed in subjects who received qHPV vaccine in the PPE population. Safety: Administration of the qHPV vaccine was generally well tolerated. The proportions of subjects who reported serious adverse experiences were comparable among the qHPV vaccine group and the placebo group. Few subjects discontinued study participation due to an adverse experience.

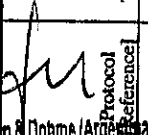
BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Restricted Confidential - Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine-Adult Women
2.5 Clinical Overview

Listing of Protocols That Provided Updated or New Data for Cervical Disease Efficacy (Protocols 019) (Cont.)

Protocol Reference	Study Design and Treatment Duration	Treatment Groups and Number of Subjects Who Received 1, 2, or 3 Doses of the Correct Clinical Material (N)	Gender, Number of Randomized Subjects; Mean Age; and Age Range at Enrollment	Duration of Post-Month 7 Follow-up	Cervical Disease Efficacy Results and Conclusions
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Apoderado					<p>Efficacy Conclusion: 1) Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly efficacious in preventing the development of persistent infection, CIN and EGL caused by HPV 6, HPV 11, HPV 16 or HPV 18. 2) Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly efficacious in preventing the development of persistent infection, CIN and EGL caused by HPV 16 or HPV 18. 3) Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly efficacious in preventing the development of persistent infection, CIN and EGL caused by HPV 6 or HPV 11. 4) Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly efficacious in preventing the development of persistent infection, CIN and EGL caused by HPV 6, HPV 11, HPV 16 or HPV 18. 5) Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly efficacious in preventing the development of CIN (any grade) or AIS caused by HPV 6, HPV 11, HPV 16 or HPV 18. 6) Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly efficacious in preventing the development of ASCUS (HR probe positive) or worse of due to HPV types 16 or 18. 7) Administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 35- to 45-year-old women protects against recurrent type-specific persistent infection in seropositive and PCR negative women. 8) Vaccinated women who become pregnant transfer HPV type-specific neutralizing antibody via the placenta to their offspring. 9) There has been no imbalance in new onset of non-qHPV type CIN 2/3 or worse since the original event-driven analysis in 2007. This indicates that the original CIN 2/3 disparity was due to an imbalance of prevalent infection and disease at baseline between the qHPV vaccine and placebo groups. 10) The imbalance of non-vaccine types between the qHPV vaccine group and the placebo group explains the imbalance seen in the clearance of HPV 16 in women infected with this type at baseline. 11) On the basis of the efficacy findings in Protocol 019, and the general comparability of the findings in Protocol 019 and the findings in the Phase III efficacy studies in YAW, it can be inferred that prophylactic administration of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women is highly effective in preventing: diseases caused by HPV 6, 11, 16, and 18 (cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, and condyloma acuminata) and pre-cancerous or dysplastic lesions (AIS, any grade CIN, VIN2/3, VaIN2/3).</p>

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Restricted Confidential — Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Listing of Protocols That Provided Updated or New Data for Cervical Disease Efficacy (Protocols 019) (Cont.)

Protocol [Reference]	Study Design and Treatment Duration	Treatment Groups and Number of Subjects Who Received 1, 2, or 3 Doses of the Correct Clinical Material (N)	Gender; Number of Randomized Subjects; Mean Age; and Age Range at Enrollment	Duration of Post-Month 7 Follow- up	Cervical Disease Efficacy Results and Conclusions
					<p>Immunogenicity Conclusion: Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine to 24- to 45-year-old women who are naïve to the relevant HPV type(s) at enrollment and remain PCR-negative to the same HPV type(s) through the completion of the vaccination regimen generates robust anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 and anti-HPV 18 responses that result in a high level of protective efficacy through approximately 3.5 years following completion of the vaccination regimen. Safety Conclusion: Prophylactic administration of a 3-dose regimen of qHPV vaccine is generally well tolerated in 24- to 45-year-old women. The safety profile of a 3-dose regimen of qHPV vaccine is not affected by baseline HPV infection or disease status.</p>

[Ref. 3.3.5.1: F019]

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Fabr. Sebastián Darío Goldentli
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW4661 DQC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential — Limited Access

654

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview


Appendix 2.5: 4

Definition of Efficacy Populations in Protocol 019

Parameter	PPE	HN-RT [†]	FAS
Definition	<ul style="list-style-type: none"> - A vaccine HPV type-specific population: - Naive by serology and PCR to the relevant HPV type at Day 1 - Free of infection with the relevant HPV type through Month 7 - Received all 3 doses of study vaccine - No major protocol violations - Starting after the Month 7 Visit 	<ul style="list-style-type: none"> - An HPV type-specific population: - Naive by serology and PCR to the relevant vaccine HPV type at Day 1 - Naive by PCR to at least one of 10 common high-risk non-vaccine HPV types at Day 1 (where relevant) - Negative Pap Test at Day 1 (where relevant) - Received at least 1 dose of study vaccine - Starting after Day 1 	<ul style="list-style-type: none"> - A single population: - Received at least 1 dose of study vaccine
Case Counting			Starting after Day 1
Relevant Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection or Disease - HPV 16/18-Related Persistent Infection or Disease - HPV 6/11-Related Persistent Infection or Disease 	<ul style="list-style-type: none"> - HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection or Disease - HPV 16/18-Related Persistent Infection or Disease - HPV 16/18-Related Persistent Infection or Disease - CIN (any grade), AIS, or cervical cancer (caused by vaccine or non-vaccine HPV types) - For vaccine-type specific endpoints, supportive population - For the impact of qHPV on the incidence of cervical cancer (caused by vaccine or non-vaccine HPV types), supportive population 	
Role in the Analysis Plan	Primary efficacy analysis population		General population impact

[†] Analogous to MITT-2 population in young adult women studies
HPV = Human papillomavirus; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma-in-situ; VIN = Vulvar Intraepithelial Neoplasia; VaIN = Vaginal Intraepithelial Neoplasia.

[Ref. 3.3.5.1: P019]


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Herone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

MSD4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted & Confidential – Limited Access

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

Appendix 2.5: 5

Summary of Positivity by Serology or PCR to Multiple Vaccine HPV Types at Day 1 by Vaccination Group (Protocol 019)

Number of HPV types detected positive at Day 1	qHPV Vaccine (N=1,911)		Placebo (N=1,908)		Total (N=3,819)	
	n	Subjects Positive by Serology or PCR† m (%)	n	Subjects Positive by Serology or PCR m (%)	n	Subjects Positive by Serology or PCR m (%)
At least 1 type detected (HPV 6/11/16/18)	1,910	635 (33.2)	1,907	617 (32.4)	3,817	1,252 (32.8)
At least 2 types detected†	1,910	159 (8.3)	1,907	203 (10.6)	3,817	362 (9.5)
Exactly 2 types detected†	1,910	110 (5.8)	1,907	156 (8.2)	3,817	266 (7.0)
HPV 6 and 11		14 (0.7)		22 (1.2)		36 (0.9)
HPV 6 and 16		44 (2.3)		65 (3.4)		109 (2.9)
HPV 6 and 18		18 (0.9)		24 (1.3)		42 (1.1)
HPV 11 and 16		12 (0.6)		10 (0.5)		22 (0.6)
HPV 11 and 18		3 (0.2)		4 (0.2)		7 (0.2)
HPV 16 and 18		19 (1.0)		31 (1.6)		50 (1.3)
Exactly 3 types detected†	1,910	41 (2.1)	1,907	41 (2.1)	3,817	82 (2.1)
HPV 6, 11, and 16		17 (0.9)		19 (1.0)		36 (0.9)
HPV 6, 11, and 18		2 (0.1)		3 (0.2)		5 (0.1)
HPV 6, 16, and 18		18 (0.9)		16 (0.8)		34 (0.9)
HPV 11, 16, and 18		4 (0.2)		3 (0.2)		7 (0.2)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Doc ID: 4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Restricted & Confidential – Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Summary of Positivity by Serology or PCR to Multiple Vaccine HPV Types at Day 1 by Vaccination Group (Protocol 019) (Cont.)

Number of HPV types detected positive at Day 1	qHPV Vaccine (N=1,911)		Placebo (N=1,908)		Total (N=3,819)
	n	m (%)	n	m (%)	
Exactly 4 types detected ¹	1,910	8 (0.4)	1,907	6 (0.3)	3,817

¹ Positive by PCR is defined as having a positive PCR result at Day 1 to a given HPV type on any of the following: labial/vulvar/perineal/perianal swabs, endo/ecto cervical swabs, or (if obtained) external genital biopsy specimens, or cervical biopsy specimens. Positive by serology is defined as having anti-HPV serum cLIA levels greater than or equal to the type-specific serostatus cutoff. Positive by serology to HPV types 6, 11, 16, or 18 is defined as anti-HPV serum cLIA levels \geq 20, 16, 20, and 24 milli Merck Units/mL respectively.

² n = number of subjects who have non-missing PCR or serology results at Day 1 on at least 2 HPV types.

³ n = number of subjects who have non-missing PCR or serology results at Day 1 on at least 3 HPV types.

⁴ n = number of subjects who have non-missing PCR or serology results at Day 1 on exactly 4 HPV types.

Percentages are calculated as 100*(m/n).

N = Number of subjects randomized.

m = count of subjects at Day 1 who were detected by serology or PCR to have the indicated HPV types.

cLIA = Competitive Luminex immunoassay; HPV = Human papillomavirus; PCR = Polymerase chain reaction; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW74661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential — Limited Access

Appendix 2.5: 6

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- North America)

Endpoint	gHPV Vaccine (N=271)				Placebo (N=273)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk		
Per-Protocol Efficacy Population (PPE) Persistent Infection, CIN, or EGL	215	1	680.7	0.1	201	10	602.6	1.7	91.1	(37.8, 99.8)
	211	1	643.5	0.2	201	10	589.0	1.7	90.8	(35.7, 99.8)
	211	0	646.8	0.0	201	2	606.9	0.3	100	(-399.7, 100)
	211	0	646.8	0.0	201	1	606.9	0.2	100	(-3559.8, 100)
	215	0	680.3	0.0	201	1	615.3	0.2	100	(-3427.3, 100)
	215	0	680.3	0.0	201	1	615.3	0.2	100	(-3427.3, 100)
	215	0	680.3	0.0	201	0	617.7	0.0	NA	NA
	256	3	902.0	0.3	258	15	857.5	1.7	81.0	(32.8, 96.5)
	245	3	854.7	0.4	248	15	838.9	1.8	80.4	(30.6, 96.4)
	247	0	864.1	0.0	249	2	868.2	0.2	100	(-435.0, 100)
HPV-Naive to the Relevant Type Population (HNRT) Persistent Infection, CIN, or EGL	247	0	864.1	0.0	249	1	868.2	0.1	100	(-3818.6, 100)
	255	0	904.4	0.0	258	1	885.7	0.1	100	(-3719.2, 100)
	255	0	904.4	0.0	258	1	885.7	0.1	100	(-3719.2, 100)
	255	0	904.4	0.0	258	0	888.0	0.0	NA	NA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoederado

MERCK SHARP & DOHME ARG S.A.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

HW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential — Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations — North America) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=271)				Placebo (N=273)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
Full Analysis Set Population (FAS)	270	19	899.7	2.1	271	35	856.5	4.1	48.3	(7.2, 72.1)
Persistent Infection, CIN, or EGL	259	19	867.8	2.2	260	35	841.0	4.2	47.4	(5.5, 71.6)
CIN (any grade)	261	4	912.9	0.4	261	3	908.5	0.3	-32.7	(-805.8, 77.6)
CIN 2/3 or worse	261	2	913.1	0.2	261	2	908.5	0.2	0.5	(-1272.6, 92.8)
EGL	269	1	951.7	0.1	271	1	928.6	0.1	2.4	(-7559.0, 98.8)
Condyloma	269	1	951.7	0.1	271	1	928.6	0.1	2.4	(-7559.0, 98.8)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	269	0	955.2	0.0	271	0	931.0	0.0	NA	NA

Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Month 7 for the PPE population, after Day 1 for the HNRT and FAS populations.

CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; EGL = External genital lesions; FAS = Full analysis set; HNRT = HPV-naïve to the relevant type; HPV = Human papillomavirus; PPE = Per-protocol efficacy; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine; VaIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted & Confidential — Limited Access

659

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- Europe) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=244)				Placebo (N=237)				Observed Efficacy (%)	95% CI	
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk			
Per-Protocol Efficacy Population (PPE) Persistent Infection, CIN, or EGL	191	1	616.2	0.2	193	9	620.1	1.5	88.8	(19.3, 99.7)	
	190	0	576.1	0.0	191	9	596.3	1.5	100	(47.6, 100)	
	190	1	575.2	0.2	191	1	610.5	0.2	-6.2	(-8232.8, 98.6)	
	190	1	575.2	0.2	191	0	610.5	0.0	NA	NA	
	191	0	617.6	0.0	193	1	633.1	0.2	100	(-3898.0, 100)	
	191	0	617.6	0.0	193	1	633.1	0.2	100	(-3898.0, 100)	
	191	0	617.6	0.0	193	0	635.8	0.0	NA	NA	
	HPV-Naïve to the Relevant Type Population (HNRT) Persistent Infection, CIN, or EGL	232	4	853.8	0.5	226	15	829.0	1.8	74.1	(18.7, 93.7)
		228	3	808.2	0.4	225	15	799.4	1.9	80.2	(30.1, 96.3)
		228	2	811.5	0.2	225	1	832.5	0.1	-105.2	(-12004.4, 89.3)
228		2	811.5	0.2	225	0	832.5	0.0	NA	NA	
EGL	232	0	864.7	0.0	226	2	859.8	0.2	100	(-429.4, 100)	
	232	0	864.7	0.0	226	2	859.8	0.2	100	(-429.4, 100)	
VIN 2/3 or VaIN 2/3	232	0	864.7	0.0	226	0	864.9	0.0	NA	NA	

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
F. Arm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

EW4661 DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- Europe) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=244)				Placebo (N=237)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
Full Analysis Set Population (FAS)	240	28	816.7	3.4	234	35	801.0	4.4	21.5	(-32.7, 54.0)
Persistent Infection, CIN, or EGL	236	26	790.7	3.3	233	35	786.3	4.5	26.1	(-26.3, 57.3)
CIN (any grade)	236	11	836.5	1.3	233	6	862.1	0.7	-88.9	(-322.2, 35.9)
CIN 2/3 or worse	236	7	840.8	0.8	233	5	862.1	0.6	-43.5	(-473.6, 60.8)
EGL	240	3	889.4	0.3	234	3	888.0	0.3	0.2	(-645.4, 86.6)
Condyloina	240	2	893.2	0.2	234	3	888.0	0.3	33.7	(-478.6, 94.5)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	240	0	897.5	0.0	234	0	896.1	0.0	NA	NA

Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Month 7 for the PPE population, after Day 1 for the HNRT and FAS populations.

CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; EGL = External genital lesions; FAS = Full analysis set; HNRT = HPV-naïve to the relevant type; HPV = Human papillomavirus; PPE = Per-protocol efficacy; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW78661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential - Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- Latin America) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=804)				Placebo (N=806)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk		
Per-Protocol Efficacy Population (PPE) Persistent Infection, CIN, or EGL	685	8	2,276.2	0.4	702	52	2,264.4	2.3	84.7	(67.6, 93.7)
	676	8	2,153.5	0.4	696	51	2,157.5	2.4	84.3	(66.6, 93.6)
	675	0	2,173.8	0.0	696	11	2,221.8	0.5	100	(93.3, 100)
	675	0	2,173.8	0.0	696	3	2,227.0	0.1	100	(-147.9, 100)
EGL	684	0	2,287.4	0.0	702	4	2,345.8	0.2	100	(-55.4, 100)
	684	0	2,287.4	0.0	702	4	2,345.8	0.2	100	(-55.4, 100)
HPV-Naive to the Relevant Type Population (HNRT) Persistent Infection, CIN, or EGL	684	0	2,287.4	0.0	702	0	2,349.9	0.0	NA	NA
	776	19	2,926.4	0.6	778	81	2,835.8	2.9	77.3	(62.2, 87.0)
	768	19	2,793.6	0.7	774	80	2,718.1	2.9	76.9	(61.5, 86.8)
	768	1	2,840.6	0.0	773	20	2,841.6	0.7	95.0	(68.7, 99.9)
EGL	776	1	2,966.2	0.0	778	5	2,832.3	0.2	79.9	(-79.4, 99.6)
	776	0	2,969.2	0.0	778	7	2,986.8	0.2	85.6	(-12.0, 99.7)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	776	0	2,969.2	0.0	778	7	2,986.8	0.2	100	(30.2, 100)
	776	0	2,969.2	0.0	778	0	2,999.7	0.0	NA	NA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential - Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- Latin America) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=804)				Placebo (N=806)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
Full Analysis Set Population (FAS)	792	62	2,846.8	2.2	796	114	2,804.4	4.1	46.4	(26.4, 61.3)
Persistent Infection, CIN, or EGL	784	59	2,756.0	2.1	792	112	2,718.9	4.1	48.0	(28.1, 62.7)
CIN (any grade)	784	12	2,901.1	0.4	791	35	2,901.6	1.2	65.7	(32.3, 83.8)
CIN 2/3 or worse	784	10	2,905.0	0.3	791	13	2,921.3	0.4	22.6	(-91.0, 69.6)
EGL	792	6	3,018.7	0.2	796	7	3,057.9	0.2	13.2	(-201.7, 75.9)
Condyloma	792	3	3,024.4	0.1	796	7	3,057.9	0.2	56.7	(-89.8, 92.8)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	792	2	3,029.8	0.1	796	0	3,070.8	0.0	NA	NA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Month 7 for the PPE population, after Day 1 for the HNRT and FAS populations.

CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; EGL = External genital lesions; FAS = Full analysis set; HNRT = HPV-naïve to the relevant type; HPV = Human papillomavirus; PPE = Per-protocol efficacy; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BY4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential - Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- Asia-Pacific) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=591)				Placebo (N=591)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number Of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk		
Per-Protocol Efficacy Population (PPE)	510	0	1,700.6	0.0	503	15	1,649.5	0.9	100	(73.0, 100)
Persistent Infection, CIN, or EGL	504	0	1,647.9	0.0	498	15	1,595.5	0.9	100	(73.0, 100)
Persistent Infection	505	0	1,654.2	0.0	496	3	1,611.3	0.2	100	(-135.7, 100)
CIN (any grade)	505	0	1,654.2	0.0	496	2	1,612.5	0.1	100	(-419.0, 100)
CIN 2/3 or worse	510	0	1,698.7	0.0	503	1	1,673.1	0.1	100	(-3741.2, 100)
EGL	510	0	1,698.7	0.0	503	1	1,673.1	0.1	100	(-3741.2, 100)
Condyloboma	510	0	1,698.7	0.0	503	0	1,675.2	0.0	NA	NA
VIN 2/3 or VaIN 2/3	577	1	2,198.5	0.0	571	19	2,127.8	0.9	94.9	(68.0, 99.9)
HPV-Naive to the Relevant Type Population (HNRT)	570	1	2,133.9	0.0	561	19	2,053.8	0.9	94.9	(68.1, 99.9)
Persistent Infection	574	0	2,143.9	0.0	565	4	2,077.0	0.2	100	(-46.8, 100)
CIN (any grade)	574	0	2,143.9	0.0	565	2	2,078.2	0.1	100	(-416.1, 100)
CIN 2/3 or worse	576	1	2,199.1	0.0	570	1	2,160.6	0.0	1.7	(-7612.5, 98.7)
EGL	576	1	2,199.1	0.0	570	1	2,160.6	0.0	1.7	(-7612.5, 98.7)
Condyloboma	576	0	2,199.6	0.0	570	0	2,162.7	0.0	NA	NA
VIN 2/3 or VaIN 2/3	576	0	2,199.6	0.0	570	0	2,162.7	0.0	NA	NA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Gordentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

HPV2661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations -- Asia-Pacific) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=591)				Placebo (N=591)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number Of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk		
Full Analysis Set Population (FAS)	584	7	2,205.3	0.3	582	30	2,132.0	1.4	77.4	(47.6, 91.6)
Persistent Infection	577	6	2,146.1	0.3	572	29	2,074.3	1.4	80.0	(51.0, 93.2)
CIN (any grade)	581	2	2,168.7	0.1	576	11	2,113.6	0.5	82.3	(18.8, 98.1)
CIN 2/3 or worse	583	1	2,168.7	0.1	576	7	2,117.9	0.3	72.1	(-46.5, 97.2)
EGL	583	1	2,227.1	0.0	581	1	2,202.0	0.0	1.1	(-7661.3, 98.7)
Condylooma	583	1	2,227.1	0.0	581	1	2,202.0	0.0	1.1	(-7661.3, 98.7)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	583	0	2,227.6	0.0	581	0	2,204.1	0.0	NA	NA

Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Month 7 for the PPE population, after Day 1 for the HNRT and FAS populations.

CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; EGL = External genital lesions; FAS = Full analysis set; HNRT = HPV-naïve to the relevant type; HPV = Human papillomavirus; PPE = Per-protocol efficacy; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia.

[Ref. 5.4: 2931]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

BW4661.DOS-VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential—Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Appendix 2.5: 7

Characteristics with Respect to High-Risk HPV Type(s) Co-infections of Subjects Who Did Not Clear the HPV 16 Infection at Day 1
(Subjects Day 1 PCR Positive and Seronegative for HPV 16)

Characteristic	qHPV Vaccine (N = 1,910) [†]			Placebo (N = 1,907)		
	n	Number of Cases	Percent	n	Number of Cases	Percent
No coinfection, Day 1 to EOS	41	6	14.6	43	4	9.3
No coinfection at Day, with coinfection post-Day 1	41	5	12.2	43	2	4.7
With coinfection(s) starting at Day 1 [‡]	41	10	24.4	43	5	11.6

[†] In the qHPV vaccine group, Day 1 co-infections found were HPV types 31, 39, 51, 52, or 59. In the placebo group, Day 1 co-infections found were HPV types 18, 31, 51, or 52.
[‡] N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.
EOS = End of study; HPV = Human papillomavirus; PCR = Polymerase chain reaction; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.

[Ref. 5.3.5.1: P019]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Facm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

BW4681.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted • Confidential – Limited Access

Appendix 2.5: 8

Analysis of Time-to-Clearance of HPV 16 Infection Among Subjects Who Were HPV 16 PCR Positive and Seronegative at Day 1
By High-Risk HPV Type Confection Status at Day 1 and Post-Day 1

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

High Risk HPV Type Confection Status	Follow-up Time (Months)	qHPV Vaccine (N=1,910)						Placebo (N=1,907)						Wald Test [†] (P-value)	
		Count of Cases		Censored		Cumulative		Count of Cases		Censored		Cumulative			
		At Risk	0	1	0	Cases	Percent	At Risk	0	1	0	Cases	Percent		
No co-infection from Day 1 to end-of-study	0 to 6	10	0	1	0	0	0.00	13	5	0	0	38.46	38.46	NA	NA
	6 to 12	9	2	0	2	22.22	8	0	1	1	38.46	16.24	25.03	(-21.67, 54.15)	0.401
	12 to 18	7	0	0	2	22.22	7	1	0	0	47.25	25.03	25.03	(-13.78, 63.84)	0.206
	18 to 24	7	0	0	2	22.22	6	0	0	0	47.25	25.03	25.03	(-13.78, 63.84)	0.206
	24 to 30	7	1	1	3	33.33	6	1	0	0	56.04	22.71	22.71	(-18.88, 64.30)	0.284
	30 to 36	5	0	0	3	33.33	5	1	1	1	64.84	31.50	31.50	(-9.56, 72.56)	0.133
	36 to 42	5	1	0	4	46.67	3	1	0	0	76.56	29.89	29.89	(-12.92, 72.70)	0.171
	42 to 48	4	0	0	4	—	2	0	0	0	76.56	—	—	—	—
	0 to 6	31	5	1 [‡]	5	16.67	30	8	1 [‡]	8	27.59	10.92	10.92	(-10.12, 31.95)	0.309
	6 to 12	25	6	1	11	37.14	21	7	2 [‡]	15	52.82	15.67	15.67	(-9.77, 41.12)	0.227
12 to 18	18	3	1	14	47.85	12	1	1	16	56.75	8.90	8.90	(-17.07, 34.86)	0.502	
18 to 24	14	0	2 [‡]	14	47.85	10	4	0	20	74.05	26.20	26.20	(1.15, 51.25)	0.040	
24 to 30	12	1	0	15	52.20	6	3	0	23	87.02	34.83	34.83	(11.87, 57.78)	0.003	
30 to 36	11	1	0	16	56.54	3	0	0	23	87.02	30.48	30.48	(7.39, 53.57)	0.010	
36 to 42	10	0	0	16	56.54	3	0	0	23	87.02	30.48	30.48	(7.39, 53.57)	0.010	
42 to 48	10	0	0	16	56.54	3	0	0	23	87.02	30.48	30.48	(7.39, 53.57)	0.010	

[†] Calculated as the percent cumulative incidence in the placebo group minus the percent cumulative incidence in the qHPV vaccine group.
[‡] Chi-square test of statistical significance of the percentage point difference (i.e., the percentage point difference is statistically significantly different from zero).
[§] Progressed to HPV 16-related CTN 2/3.
Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.
NA = The standard error of the point estimate of percent cumulative incidence is not estimable in the group where the cumulative number of cases is zero. Consequently, the standard error of the percentage point difference is also not estimable. In such a case, the 95% CI and p-value are also not estimable.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.
CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.
[Ref. 5.4: 2931]

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Sr. Sebastian Dario Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Restricted & Confidential – Limited Access

BW4661DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Appendix 2.5: 9

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations)

Endpoint Population (PPE)	qHPV Vaccine (N=1,916)				Placebo (N=1,907)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
Per-Protocol Efficacy Population (PPE) Persistent Infection, CIN, or EGL	1,601	10	5,273.7	0.2	1,599	86	5,136.5	1.7	88.7	(78.1, 94.8)
	1,581	9	5,021.0	0.2	1,586	85	4,938.3	1.7	89.6	(79.3, 95.4)
	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	17	5,050.5	0.3	94.1	(62.5, 99.9)
	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	6	5,056.9	0.1	83.3	(-37.6, 99.6)
	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	7	5,267.3	0.1	100	(30.8, 100)
	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	7	5,267.3	0.1	100	(30.8, 100)
	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
	1,841	27	6,880.6	0.4	1,833	130	6,650.1	2.0	79.9	(69.4, 87.3)
	1,811	26	6,590.4	0.4	1,808	129	6,410.3	2.0	80.4	(69.9, 87.7)
	1,817	3	6,660.1	0.0	1,812	27	6,619.3	0.4	89.0	(64.1, 97.9)
HPV-Naive to the Relevant Type Population (HNRT) Persistent Infection, CIN, or EGL	1,817	3	6,661.8	0.0	1,812	8	6,631.2	0.1	62.7	(-55.5, 93.6)
	1,839	2	6,934.4	0.0	1,832	11	6,892.8	0.2	81.9	(17.2, 98.1)
	1,839	1	6,937.3	0.0	1,832	11	6,892.8	0.2	91.0	(37.9, 99.8)
	1,839	0	6,937.8	0.0	1,832	0	6,915.3	0.0	NA	NA
Full Analysis Set Population (FAS) Persistent Infection, CIN, or EGL	1,886	116	6,768.6	1.7	1,883	214	6,593.9	3.2	47.2	(33.5, 58.2)
	1,856	110	6,560.6	1.7	1,857	211	6,420.4	3.3	49.0	(35.5, 59.9)
	1,862	29	6,819.3	0.4	1,861	55	6,785.8	0.8	47.5	(16.3, 67.7)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

Restricted & Confidential – Limited Access

W4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection, CIN, and EGL
(PPE, HNRT, and FAS Populations) (Cont.)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=1,910)				Placebo (N=1,907)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
CIN 2/3 or worse	1,862	21	6,827.7	0.3	1,861	27	6,809.8	0.4	22.4	(-42.5, 58.3)
EGL	1,884	11	7,086.9	0.2	1,882	12	7,076.5	0.2	8.5	(-126.6, 63.4)
Condyloia	1,884	7	7,096.5	0.1	1,882	12	7,076.5	0.2	41.8	(-60.3, 80.6)
VIN 2/3 or VaIN 2/3	1,884	2	7,110.0	0.0	1,882	0	7,101.9	0.0	NA	NA

Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.
 N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
 n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Month 7 for the PPE population, after Day 1 for the HNRT and FAS populations.
 CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; EGL = External genital lesions; FAS = Full analysis set; HNRT = HPV-naïve to the relevant type; HPV = Human papillomavirus; PPE = Per-protocol efficacy; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine; VaIN = Vulvar intraepithelial neoplasia.

[Ref. 5.3.5.1: P019]


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

W4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

669

Appendix 2.5: 10

Assessment of the Value of HPV 6/11/16/18-Related Persistent Infection as a Predictor of HPV 6/11/16/18-Related Disease
(Naive to the Relevant HPV Type Population, 6-month definition of Persistent Infection)

Analysis	Placebo Group (N=1,907)									
	N	Case of Persistent Infection		Progressed to Disease After Persistent Infection		Likelihood Ratio				
		Yes	No	Yes	No	LR+	Positive (95% CI)	LR-	Negative (95% CI)	
HPV 6/11/16/18-related PI vs. HPV 6/11/16/18-related Condytoma or CIN 2/3 or worse	1,808	Yes 17	No 1,678	Yes 1	No 1,678	15.1	(12.2, 18.6)	0.06	(<0.01, 0.40)	
HPV 6/11-related PI vs. HPV 6/11-related Condytoma	1,496	Yes 10	No 40	Yes 0	No 40	37.2	(27.4, 50.4)	0.00	(NA, NA)	
HPV 16/18-related PI vs. HPV 16/18-related CIN 2/3 or worse	1,777	Yes 7	No 1,446	Yes 7	No 1,446	20.1	(14.3, 28.3)	0.13	(0.02, 0.82)	

N = Number of subjects randomized to placebo who received at least 1 injection.

n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; LR+ = Likelihood ratio positive; LR- = Likelihood ratio negative; NA = Not available or evaluable; PI = Persistent infection.

[Ref. 5.3.5.1: P019]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FABR. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Appendix 2.5: 11

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related CIN or EGL
Among Subjects Who Were PCR Negative/Seropositive for the Relevant Vaccine HPV Type(s) at Day 1
(Protocols 007, 013 and 015 Combined)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=9,075)			Placebo (N=9,075)			Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
HPV 6/11/16/18-Related CIN or EGL	1,271	0	0.0	1,301	14	0.3	100	(68.9, 100)
HPV 6/11/16/18-Related CIN	1,243	0	0.0	1,283	7	0.2	100	(28.7, 100)
HPV 6/11/16/18-Related EGL	1,268	0	0.0	1,301	8	0.2	100	(39.5, 100)

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.
CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; PCR = Polymerase chain reaction; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.
[Ref. 5.4: 2931]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

Merck Sharp & Dohme Arg. Inc.
Dr. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

RW466LDOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential—Limited Access

Appendix 2.5: 12

Analysis of Efficacy Against HPV 16/18-Related Persistent Infection
Among Subjects Who Were PCR Negative/Seropositive for the Relevant Vaccine HPV Type(s) at Day 1
(Protocols 012 and 019 Combined)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=3,693)				Placebo (N=3,695)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Person- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
HPV 16/18-Related Persistent Infection	400	6	1,404.5	0.4	432	20	1,489.0	1.3	68.2	(17.9, 89.5)
16 to 23 year-olds (Protocol 012)	116	3	383.6	0.8	120	9	376.1	2.4	67.3	(-30.9, 94.3)
24 to 34 year-olds (Protocol 019)	145	2	509.8	0.4	154	3	550.2	0.5	28.1	(-328.1, 94.0)
35 to 45 year-olds (Protocol 019)	139	1	511.1	0.2	158	8	562.8	1.4	86.2	(-2.7, 99.7)

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.

CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; PCR = Polymerase chain reaction; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.
[Ref. 5.4; 293 I]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW 4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted © Confidential – Limited Access

Appendix 2.5: 13

Analysis of Efficacy Against HPV 6/11/16/18-Related CIN or EGL
Among Subjects Who Were PCR Negative/Seropositive for the Relevant Vaccine HPV Type(s) at Day 1
(Protocols 007, 013 and 015 Combined)

Endpoint	qHPV Vaccine (N=9,075)				Placebo (N=9,075)				Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Persons- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk	n	Number of Cases	Persons- Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person- Years at Risk		
HPV 6/11/16/18-Related CIN or EGL	1,271	0	4,293.6	0.0	1,301	14	4,427.3	0.3	100	(68.9, 100)
HPV 6/11/16/18-Related CIN	1,243	0	4,147.1	0.0	1,283	7	4,261.7	0.2	100	(28.7, 100)
HPV 6/11/16/18-Related EGL	1,268	0	4,271.5	0.0	1,301	8	4,414.0	0.2	100	(39.5, 100)
HPV 6/11/16/18-Related Genital Warts, CIN 2/3+, VIN 2/3+, or VaIN 2/3+	1,271	0	4,293.6	0.0	1,301	12	4,433.0	0.3	100	(62.8, 100)
HPV 6/11/16/18-Related Genital Warts	1,268	0	4,271.5	0.0	1,301	7	4,414.4	0.2	100	(28.3, 100)
HPV 6/11/16/18-Related CIN 2/3+, VIN 2/3+, or VaIN 2/3+	1,271	0	4,293.6	0.0	1,301	6	4,443.8	0.1	100	(12.1, 100)
HPV 6/11/16/18-Related CIN 2/3+	1,243	0	4,147.1	0.0	1,283	4	4,263.6	0.1	100	(-55.7, 100)
HPV 6/11/16/18-Related VIN 2/3+	1,268	0	4,271.5	0.0	1,301	2	4,424.2	0.0	100	(-451.5, 100)
HPV 6/11/16/18-Related VaIN 2/3+	1,268	0	4,271.5	0.0	1,301	0	4,424.6	0.0	NA	NA

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.

CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus; PCR = Polymerase chain reaction; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.

[Ref. 5.4: 2931]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Gardesoni
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

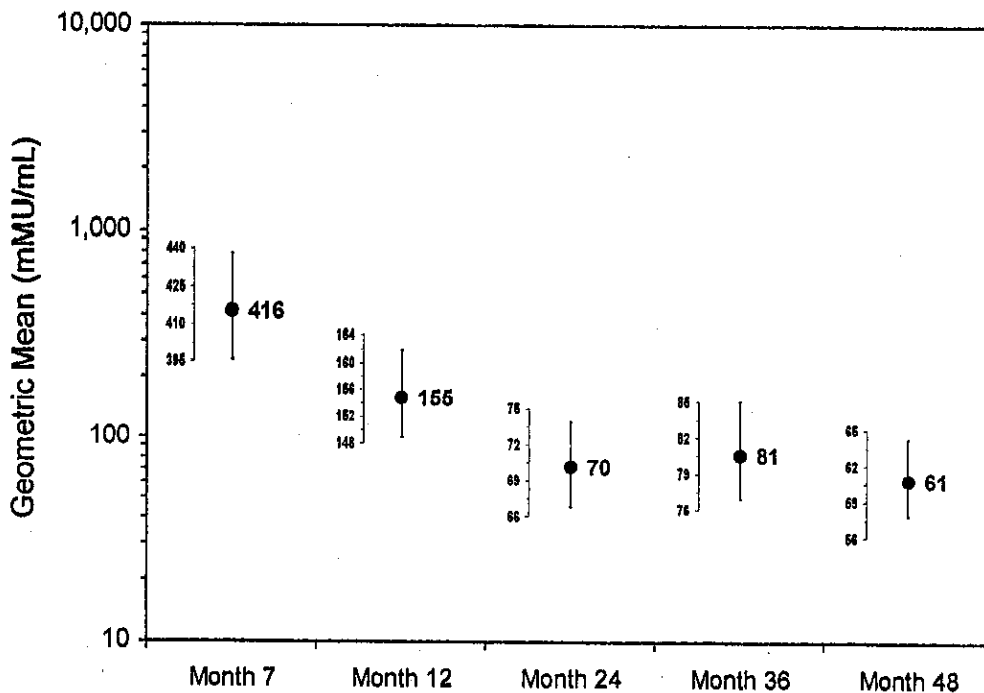
BN4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

673

Appendix 2.5: 14

Persistence of Anti-HPV 6 Immune Response[†]
(Per-Protocol Immunogenicity Population – qHPV Vaccine Group)



[†] The dots shown in the plot correspond to estimates of geometric mean titers (GMT). The vertical bars superimposed to each dot represent the 95% confidence interval associated with the estimated GMT. The mini vertical axes immediately to the left of the vertical bars show the range of the 95% confidence interval specific to each GMT estimate. The length of each vertical bar is relative only to the mini scale immediately to the left of the vertical bar. The length of the vertical bars across time points are not comparable. Comparisons of statistically significant difference or absence of statistically significant difference between GMTs over time should not be made on the basis of comparisons of the length of the vertical bars.
[Ref. 5.3.3.1: P019]

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

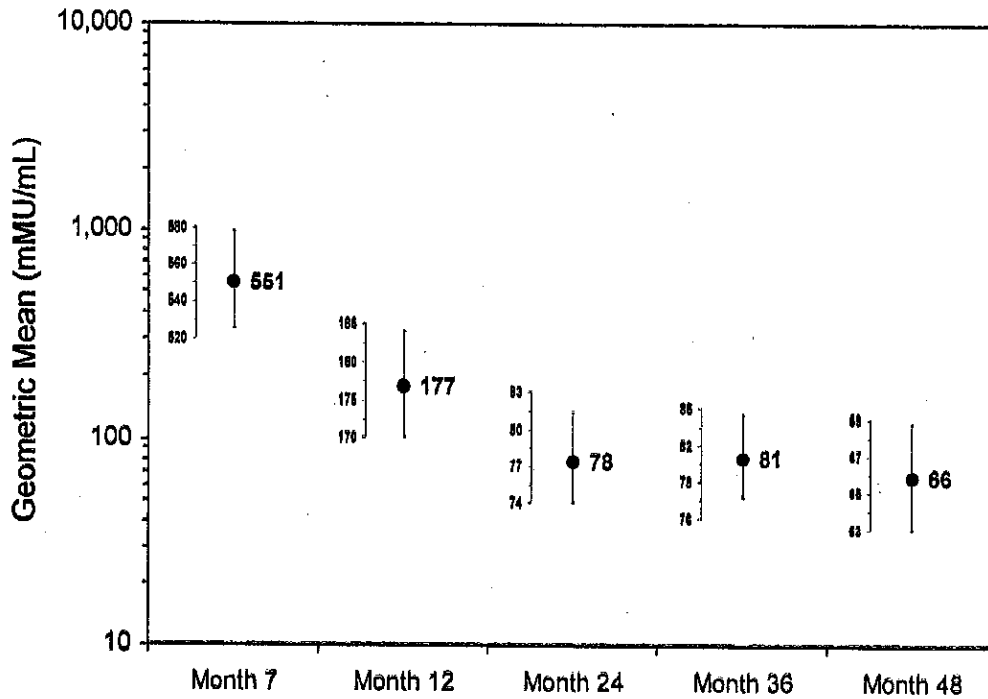
BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
Restricted Confidential – Limited Access

10-Mar-2010

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Appendix 2.5: 15

Persistence of Anti-HPV 11 Immune Response[†]
(Per-Protocol Immunogenicity Population – qHPV Vaccine Group)



[†] The dots shown in the plot correspond to estimates of geometric mean titers (GMT). The vertical bars superimposed to each dot represent the 95% confidence interval associated with the estimated GMT. The mini vertical axes immediately to the left of the vertical bars show the range of the 95% confidence interval specific to each GMT estimate. The length of each vertical bar is relative only to the mini scale immediately to the left of the vertical bar. The length of the vertical bars across time points are not comparable. Comparisons of statistically significant difference or absence of statistically significant difference between GMTs over time should not be made on the basis of comparisons of the length of the vertical bars.
[Ref. 5.3.5.1: P019]

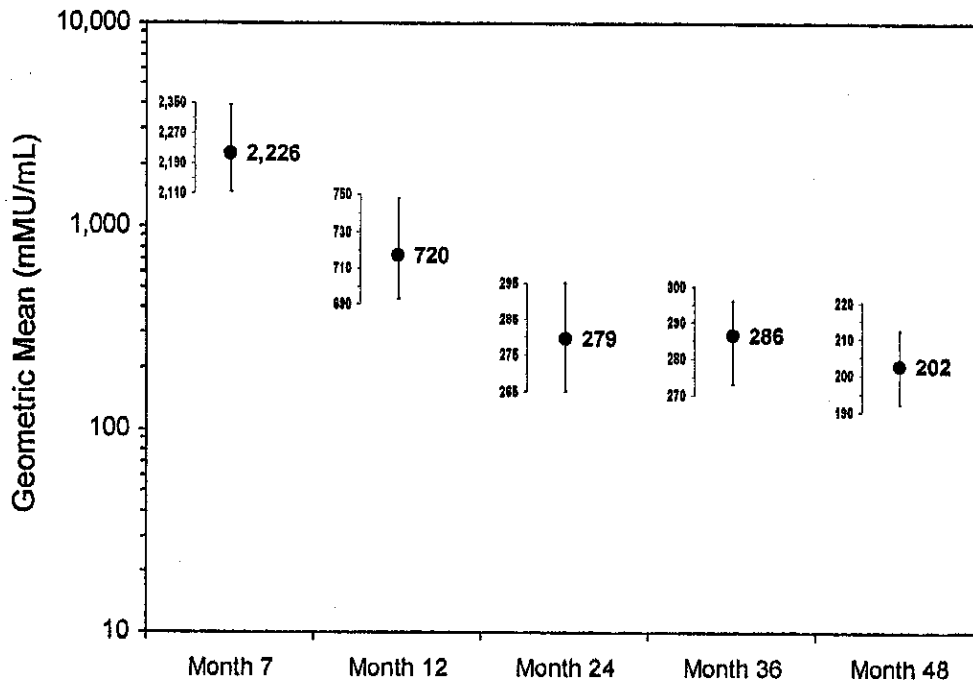
[Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
 Restricted Confidential - Limited Access

10-Mar-2010
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Appendix 2.5: 16

Persistence of Anti-HPV 16 Immune Response[†]
(Per-Protocol Immunogenicity Population – qHPV Vaccine Group)



[†] The dots shown in the plot correspond to estimates of geometric mean titers (GMT). The vertical bars superimposed to each dot represent the 95% confidence interval associated with the estimated GMT. The mini vertical axes immediately to the left of the vertical bars show the range of the 95% confidence interval specific to each GMT estimate. The length of each vertical bar is relative only to the mini scale immediately to the left of the vertical bar. The length of the vertical bars across time points are not comparable. Comparisons of statistically significant difference or absence of statistically significant difference between GMTs over time should not be made on the basis of comparisons of the length of the vertical bars.
[Ref. 5.3.5.1: P019]

JN
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED

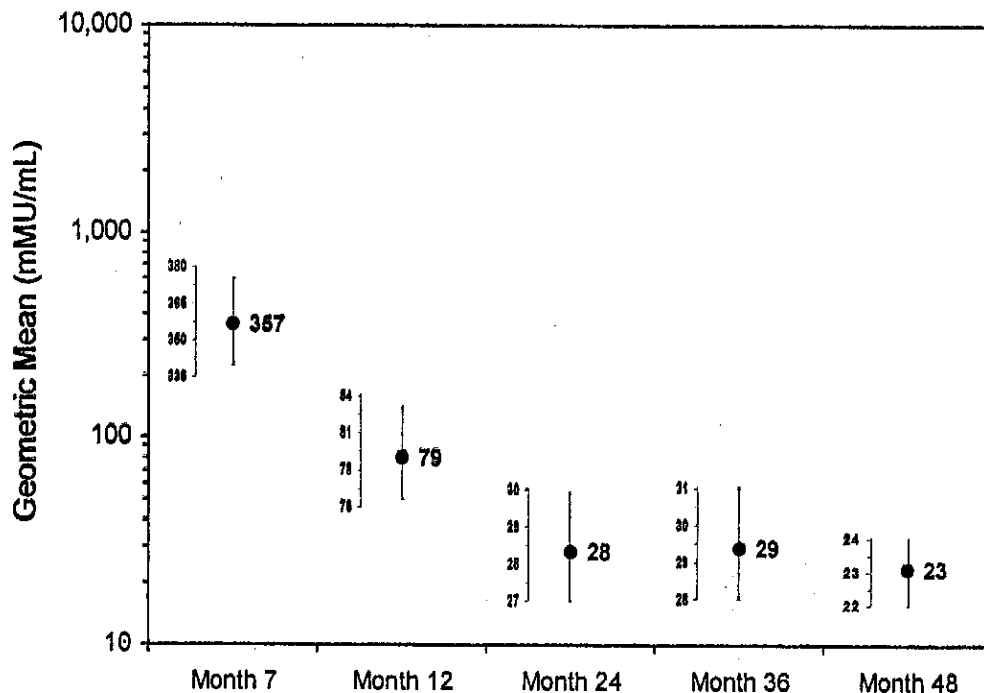
Restricted Confidential - Limited Access

10-Mar-2010

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Appendix 2.5: 17

Persistence of Anti-HPV 18 Immune Response[†]
(Per-Protocol Immunogenicity Population – qHPV Vaccine Group)



[†] The dots shown in the plot correspond to estimates of geometric mean titers (GMT). The vertical bars superimposed to each dot represent the 95% confidence interval associated with the estimated GMT. The mini vertical axes immediately to the left of the vertical bars show the range of the 95% confidence interval specific to each GMT estimate. The length of each vertical bar is relative only to the mini scale immediately to the left of the vertical bar. The length of the vertical bars across time points are not comparable. Comparisons of statistically significant difference or absence of statistically significant difference between GMTs over time should not be made on the basis of comparisons of the length of the vertical bars.
[Ref. 5.3.5.1: P019]

JN
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
 Apoderado

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED
 Restricted Confidential - Limited Access

10-Mar-2010
[Signature]
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 FARM. Sebastián Darío Goldentu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Appendix 2.5: 18

Summary of Anti-HPV Percent Seroconversion by Vaccination Group
(Per-Protocol Immunogenicity Population)

Anti-HPV Response Study Time	qHPV Vaccine (N=1,910)				Placebo (N=1,907)			
	n	m	Seroconversion		n	m	Seroconversion	
			Percent	95% CI			Percent	95% CI
HPV 6 cLIA \geq 20 mMU/mL								
Day 1	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,244	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,249	1,229	98.4	(97.5%, 99.0%)	1,244	38	3.1	(2.2%, 4.2%)
Month 12	1,225	1,209	98.7	(97.9%, 99.3%)	1,231	50	4.1	(3.0%, 5.3%)
Month 24	1,207	1,078	89.3	(87.4%, 91.0%)	1,202	42	3.5	(2.5%, 4.7%)
Month 36	1,169	1,070	91.5	(89.8%, 93.1%)	1,169	57	4.9	(3.7%, 6.3%)
Month 48	1,152	986	85.6	(83.4%, 87.6%)	1,165	50	4.3	(3.2%, 5.6%)
HPV 11 cLIA \geq 16 mMU/mL								
Day 1	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,244	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,249	1,225	98.1	(97.2%, 98.8%)	1,244	27	2.2	(1.4%, 3.1%)
Month 12	1,225	1,210	98.8	(98.0%, 99.3%)	1,231	18	1.5	(0.9%, 2.3%)
Month 24	1,207	1,115	92.4	(90.7%, 93.8%)	1,202	31	2.6	(1.8%, 3.6%)
Month 36	1,169	1,116	95.5	(94.1%, 96.6%)	1,169	14	1.2	(0.7%, 2.0%)
Month 48	1,152	1,060	92.0	(90.3%, 93.5%)	1,165	14	1.2	(0.7%, 2.0%)
HPV 16 cLIA \geq 20 mMU/mL								
Day 1	1,269	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,269	1,254	98.8	(98.1%, 99.3%)	1,249	45	3.6	(2.6%, 4.8%)
Month 12	1,236	1,232	99.7	(99.2%, 99.9%)	1,235	21	1.7	(1.1%, 2.6%)
Month 24	1,225	1,182	96.5	(95.3%, 97.4%)	1,211	48	4.0	(2.9%, 5.2%)
Month 36	1,190	1,175	98.7	(97.9%, 99.3%)	1,177	39	3.3	(2.4%, 4.5%)
Month 48	1,172	1,141	97.4	(96.3%, 98.2%)	1,178	46	3.9	(2.9%, 5.2%)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Pablo Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW4861.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential - Limited Access

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine—Adult Women
2.5 Clinical Overview

Summary of Anti-HPV Percent Seroconversion by Vaccination Group
(Per-Protocol Immunogenicity Population) (Cont.)

Anti-HPV Response Study Time	qHPV Vaccine (N=1,910)					Placebo (N=1,907)					
	n	Seroconversion			95% CI	n	Seroconversion			95% CI	
		m	Percent				m	Percent			
HPV 18 cLIA \geq 24 mMU/mL											
Day 1	1,430	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,419	0	0.0	(0.0%, 0.3%)			
Month 7	1,430	1,392	97.3	(96.4%, 98.1%)	1,419	31	2.2	(1.5%, 3.1%)			
Month 12	1,387	1,174	84.6	(82.6%, 86.5%)	1,405	13	0.9	(0.5%, 1.6%)			
Month 24	1,378	753	54.6	(52.0%, 57.3%)	1,371	21	1.5	(1.0%, 2.3%)			
Month 36	1,531	739	55.5	(52.8%, 58.2%)	1,329	19	1.4	(0.9%, 2.2%)			
Month 48	1,313	629	47.9	(45.2%, 50.6%)	1,324	13	1.0	(0.5%, 1.7%)			

The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range. Percent is calculated as 100*(m/n).

The CIs are computed based on exact methods.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

m = Number of subjects contributing to the analysis.

CI = Confidence interval; cLIA = Competitive Luminescence immunoassay; HPV = Human papillomavirus; mMU = Milli Merck units; qHPV = Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.

[Ref. 5.4: 3147]

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL.
Farm. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BW4661.DOC VERSION 3.0 APPROVED—10-Mar-2010

Restricted Confidential – Limited Access

679

VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD

Plan de Farmacovigilancia

MSD Argentina desarrollará un plan de Farmacovigilancia para la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD basado en:

- 1) Esta vacuna formara parte de un programa regular de Farmacovigilancia que MSD tiene actualmente en funcionamiento y que incluye seguimiento constante de todos los productos en comercialización, con reportes a nuestra Casa Matriz y ANMAT según correspondiera.
- 2) Es nuestro plan hacer un seguimiento de la incidencia de esta patología en nuestro país.

Continuando sobre el tema, destacamos lo siguiente:

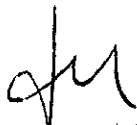
- Merck Sharp & Dohme Corp. Internacionalmente, y en forma integrada MSD Argentina, dispone de un programa de Farmacovigilancia constante de todos los productos en línea de la Compañía.
- En este marco nuestra sub-sidiaria local actúa como un receptor constante de reportes, que son girados (los locales recibidos) a la ANMAT y a nuestra Casa Central para su consolidación.
- Luego de la consolidación de datos internacionales, recibimos con periodicidad de nuestra Casa Central los informes correspondientes, ya sea informativos o que motiven cambios sobre los prospectos.
- En acuerdo con la ANMAT en nuestro país, comunicamos todos los reportes locales, de los productos en comercialización, e informes amplios internacionales, en los casos que estos determinen cambios de seguridad.

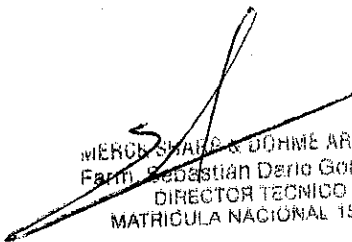
En el marco de este contexto general que se viene desarrollando, y ante la llegada al mercado de nuevas e importantes vacunas de alto impacto sanitario, Merck Sharp & Dohme Corp. y MSD Argentina como subsidiaria tiene establecidos procesos de Farmacovigilancia aún más específicos para estos productos, a saber:

- Primeramente el sistema de Farmacovigilancia de vacunas reproduce todos los lineamientos arriba citados, pero además y por la importancia de las mismas, se maneja el seguimiento en forma independiente. El sistema de Farmacovigilancia de vacunas es independiente al de productos generales en línea, conformando una base especial de seguimiento de productos biológicos.
- En casos particulares hay un seguimiento especial de determinadas reacciones adversas por sus antecedentes e implicancias como por ejemplo el seguimiento especial de los casos de invaginación intestinal en vacuna para rotavirus y el seguimiento en posible exposición a embarazadas para HPV.
- En el caso particular de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD existe además un seguimiento de los pacientes expuestos a la vacuna en los países Nórdicos de Europa (Noruega, Dinamarca, Suecia e Islandia), a efectos de evaluar en el largo plazo, seguridad y duración de la eficacia de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD (Sinopsis of Nordic Cancer Registry Study).

Ante lo descrito, proponemos seguir en Argentina estos lineamientos generales, continuar con el reporte específico de casos locales a la ANMAT, y enviar para vacunas todos los resúmenes consolidados de información con la periodicidad que los recibamos.

Para un mayor detalle respecto a las características particulares del plan de VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD adjuntamos copia de la documentación oficial de nuestra Casa Central, y hacemos notar que nuestro plan local entrará en vigencia a partir de la comercialización de la vacuna en Argentina, en líneas generales, y ante el ingreso de la misma a planes oficiales del Sistema Público de Salud, se adecuará si es que se establecen nuevas pautas específicas.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

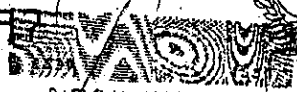

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goidanté
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15486



ACTUACION NOTARIAL



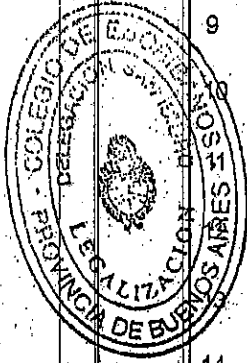
PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO



PABLO M. HORTIGUERA

681

1 **PRIMERA COPIA.- OCHOCIENTOS CINCUENTA Y TRES.** Sustitución de poder:
2 **María F. Scandale** y otro en representación de "MERCK, SHARP & DOHME
3 (ARGENTINA) INC" a favor de Eduardo Daniel Olivera y otros.- En la localidad de
4 Vicente López, Partido del mismo nombre, Provincia de Buenos Aires, a veintidós
5 de Noviembre de dos mil once, ante mi, Pablo María Hortiguera, Notario Titular del
6 Registro 33, **COMPARECEN** quienes dicen ser: don **María Florencia Scandale**,
7 argentina, mayor de edad, casada, Documento Nacional de Identidad 21.972.830,
8 y don **Horacio Alberto Rosendo**, argentino, mayor de edad, casado, Documento
9 Nacional de Identidad 16.280.526, domiciliados legalmente en Avenida del Liber-
10 tador 1406/10 de este Partido. Se justifica la identidad de los comparecientes por
11 ser personas de mi conocimiento, doy fe, en los términos del artículo 1002 inciso
12 a) del Código Civil. Y los requirientes **DICEN:** Que vienen por el presente, conforme
13 lo normado por el artículo 1924 y concordantes del Código Civil, a **SUSTITUIR**
14 **PARCIALMENTE** en los términos que más adelante se detallarán, el Poder
15 General que les fuera otorgado por escritura número 793 de fecha 3 de Noviembre
16 de 2011 pasada ante el Escribano Adscripto a este Registro 33, don Arturo Rafael
17 Hortiguera, al folio 2299, instrumento, cuyo original tengo a la vista para este acto,
18 doy fe. A continuación se transcribe íntegramente el poder que los requirientes sus-
19 tituyen: "**PRIMERA COPIA.- SETECIENTOS NOVENTA Y TRES. Revocación de**
20 **Poder. Poder a Funcionarios Ejecutivos: "MERCK, SHARP & DOHME (Argenti-**
21 **na) Inc." a Marcio Antonio Martins y otros.- En la localidad de Vicente López, Par-**
22 **tido del mismo nombre, Provincia de Buenos Aires, a tres de Noviembre dos mil**
23 **once, ante mi, Arturo Rafael Hortiguera, Notario Adscripto al Registro 33, COM-**
24 **PARECEN:** don **Marcio Antonio Martins**, brasileño, mayor de edad, casado, titu-
25 **lar del Pasaporte Brasileiro número CY201890, Documento Nacional de Identidad**



José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darfo Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

94.429.345, y don Horacio Alberto ROSENDO, argentino, mayor de edad, casa- 1
do, Documento Nacional de Identidad 16.280.526, domiciliados legalmente en A- 2
venida del Libertador 1406/10 de este Partido. Se justifica la identidad de los 3
comparecientes por ser personas de mi conocimiento, doy fe, en los términos del 4
artículo 1002 inciso a) del Código Civil. **INTERVIENEN** en su carácter de repre- 5
sentantes legales, como Director Ejecutivo el primero y como Director Financiero 6
el segundo, de la entidad que con domicilio constituido en Avenida del Libertador 7
1406/10 de Vicente López, Provincia de Buenos Aires, gira bajo la denominación 8
"MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC." lo que justifican exhibiendo: 9
a) Estatutos otorgados el 25 de Enero de 1978 en Estados Unidos de Norteamé- 10
rica, Estado de Nueva Jersey, Condado de Unión, ante la Escribana Helen M. 11
Essex, que en testimonio tengo a la vista para este acto Inscriptos en la Inspe- 12
cción General de Justicia bajo el número 31 del Libro 51 Tomo B de Estatutos Ex- 13
tranjeros con fecha 29 de Marzo de 1978; b) constancia de cancelación de ins- 14
cripción en la Inspección General de Justicia por cambio de jurisdicción de la su- 15
cursal, emitida con fecha 19 de Diciembre de 1997; c) Resolución adoptada por 16
Consentimiento Unánime por Escrito del Directorio del 6 de Noviembre de 1996 17
suscripta por el Secretario de la entidad, don H. A. Glasser, ante el Escriban de 18
Nueva Jersey, Estados Unidos de Norteamérica, Michele L. White el 27 de No- 19
viembre de 1996 por la que se resuelve constituir domicilio en la República Argen- 20
tina en la Avenida del Libertador 1406/1410 Vicente López, Provincia de Buenos 21
Aires, inscripto en la Dirección Provincial de Personas Jurídicas en la Matrícula 22
46932 de Sociedades Comerciales Legajo 82393 por Apertura de Sucursal, fe- 23
chado en La Plata el 30 de Octubre de 1997; d) Resolución del Directorio de fe- 24
cha 19 de Febrero de 1998 suscripta por el Secretario de la entidad don Haroldo 25



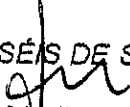
ACTUACION NOTARIAL

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

682

1 A. Glasser ante el Escribano de Nueva Jersey, Condado de Hunderton, Estados
2 Unidad de Norteamérica, Michele L. White el 19 de Febrero de 1998, inscrita en
3 la Inspección General de Justicia por Cambio a Jurisdicción Provincial de la Su-
4 cursal, el 19 de Diciembre de 1997. Conste que tengo toda la documentación re-
5 lacionada a la vista para este acto, con las legalizaciones de ley, doy fe, y en fo-
6 to copia por mi autenticadas corren agregadas al folio 283 año 1998; e) Resolu-
7 ción adoptada por Consentimiento Unánime del Directorio de fecha 25 de Abril
8 de 2011 suscripta por Marcio Antonio Martins y otros, tal como surge de la certifi-
9 cación formalizada con fecha 22 de Septiembre de 2011 ante la Notaria Pública
10 del Estado de New Jersey Sandra Marie McFadden, Resolución por la cual se
11 designan Funcionarios Ejecutivos de Sucursales y se dispone el Otorgamiento de
12 Poderes Explicitos a los Funcionarios Ejecutivos de las Sucursales, Instrumento
13 cuyo original con la debida apostilla y la correspondiente traducción al español,
14 tengo a la vista para este acto, doy fe, así como de que agregó copia por mi certi-
15 ficada por cabeza de la presente. Y los requirientes, en la representación invoca-
16 da y acreditada **DICEN:** Que solicitan de mí, el autorizante, transcriba íntegra y
17 textualmente la resolución del Directorio relacionada en el ítem e) precedente. En
18 cumplimiento de mi cometido transcribo textualmente a continuación el acta refe-
19 rida: "TRADUCCIÓN PÚBLICA: PODER, APOSTILLA (CONVENCIÓN DE LA
20 HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961). 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRI-
21 CA. 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: SANDRA MA-
22 RIE MCFADDEN. 3. QUIEN ACTUÓ EN SU CARÁCTER DE: ESCRIBANA PÚ-
23 BLICA DE NUEVA JERSEY. 4. LLEVA EL SELLO DE: SANDRA MARIE
24 MCFADDEN, ESCRIBANA. CERTIFICADO. 5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY.
25 6. EL VEINTISÉIS DE SEPTIEMBRE DE 2011. 7. POR: Andrew P. Sidamon-Eris-


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Domo Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

toff - Tesorero del Estado. 8. Nº: A437706. 9. SELLO: SE OBSERVA UN SELLO 1
 EN COLORES QUE DICE: EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA JER- 2
 SEY. 10. FIRMA: Figura una firma ilegible. Número del Certificado: 121661142. 3
 Verifique este certificado en: [https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/](https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp) 4
 Verify_Cert.jsp. En la segunda página con membrete de Merck se lee lo siguien- 5
 te: Certificación Yo, Katie Fedosz, Subsecretaria de Merck Sharp & Dohme (Ar- 6
 gentina) Inc. (la "Compañía"), una sociedad anónima debidamente constituida y 7
 existente según las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, 8
 certifico por el presente que el adjunto sobre la Acción Tomada por Consentimien- 9
 to por Escrito del Directorio de la Compañía en Lugar de una Reunión, con fecha 10
 25 de abril de 2011, formalizado por Marco Antonio Martins, Joseph Promo, y E- 11
 duardo Roncolatto, es copia fiel y exacta. EN FE DE LO CUAL, firmé y coloqué el 12
 sello de la Compañía este vigésimo segundo día del mes de septiembre de 2011. 13
 Sigue a continuación una firma ilegible. La aclaración dice: Katie Fedosz - Subse- 14
 cretaria (SELLO) Se observa un sello redondo en relieve en el cual se lee: Merck 15
 Sharp & Dohme (Argentina) Inc. - Sello societario - 1978 - Delaware. ESTADOS 16
 UNIDOS DE AMÉRICA. ESTADO DE NUEVA JERSEY. CONDADO DE HUN- 17
 TERDON. Firmó y juró ante mí este vigésimo segundo día del mes de septiembre 18
 de 2011. Sigue luego una firma ilegible y una aclaración que dice: Escribana Pú- 19
 blica. (SELLO) Figura un sello que dice: Sandra Marie McFadden - Escribana Pú- 20
 blica - Estado de Nueva Jersey - Mi autorización vence el 18 de enero de 2015. 21
 Sigue a continuación un sello redondo en relieve en el cual se lee: Sandra Marie 22
 McFadden - Escribana Pública - Nueva Jersey. MERCK, SHARP & DOHME 23
(ARGENTINA), INC. ACCIÓN TOMADA POR CONSENTIMIENTO POR ESCRI- 24
TO DEL DIRECTORIO EN LUGAR DE UNA REUNIÓN - 25 de Abril de 2011. 25

4
 2011
 9
 2011



ACTUACION NOTARIAL

**PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO**



682

1 **LOS SUSCRITOS**, al constituir la totalidad de los miembros del Directorio de
2 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc., una sociedad anónima de Delaware (la
3 "Compañía"), por el presente toman la siguiente acción y otorgan su consenti-
4 miento para adoptar las resoluciones siguientes conforme al Artículo 141 (f) de la
5 Ley General de Sociedades Anónimas de Delaware: **RESOLUCIÓN DEL DIREC-**
6 **TORIO. PRIMER PUNTO DEL ORDEN DEL DÍA. Designación de la persona a**
7 **cargo de la sucursal argentina de la Compañía (de acuerdo con el artículo**
8 **118 de la Ley argentina número 19.550), designación de los funcionarios e-**
9 **jecutivos de sucursales, y otorgamiento de poderes explícitos a los funcio-**
10 **narios ejecutivos de las sucursales. SE RESUELVE**, que Marcio Antonio
11 Martins, de nacionalidad brasileña, titular del pasaporte número CY201890, sea
12 designado como persona a cargo de la Sucursal Argentina de la Compañía, se-
13 gún los términos del Artículo 118 de la Ley argentina número 19.550, y sus en-
14 miendas. **SE RESUELVE**, que la designación de funcionarios ejecutivos de su-
15 cursales para la Sucursal Argentina de la Compañía, hasta la oportunidad de la e-
16 lección y calificación de sus respectivos sucesores, recaiga sobre las personas ci-
17 tadas a continuación: - **Director Ejecutivo:** Marcio Antonio Martins, de naciona-
18 lidad brasileña, titular del pasaporte número CY201890. - **Director Financiero:**
19 Horacio Alberto Rosendo, de nacionalidad argentina, documento nacional de i-
20 dentidad número 16.280.526. - **Director de Recursos Humanos:** María Floren-
21 cia Scandale, de nacionalidad argentina, documento nacional de identidad núme-
22 ro 21.972.830. **SE RESUELVE** revocar en todos y cada uno de sus términos el
23 siguiente poder: Poder General Amplio formalizado por escritura número 766 del
24 14 de diciembre de 2009 pasada ante el Escribano del Partido de Vicente López,

25 A. P. S. Provincia de Buenos Aires, República Argentina, Arturo Rafael Hortiguera en el

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Registro Notarial Número 33 de su adscripción. El referido Poder se formalizó en 1
cumplimiento de la Resolución por Consentimiento Unánime por Escrito del Direc- 2
torio de la Compañía de fecha 2 de noviembre de 2009. Se revocan asimismo 3
todas las sustituciones efectuadas del referido poder, con excepción de las susti- 4
tuciones otorgadas a favor de abogados a efectos de representar a la Compañía 5
en procesos judiciales o administrativos. **SE RESUELVE**, designar al señor Mar- 6
olo Antonio Martins, de nacionalidad brasileña, titular del pasaporte N° 7
CY201890, Director Ejecutivo a cargo de Merok, Sharp & Dohme (Argentina) Inc., 8
Sucursal Argentina, y extender al mencionado director, como así también a cada 9
uno de los demás Funcionarios Ejecutivos de la Sucursal, es decir al Sr. Horacio 10
Alberto Rosendo, de nacionalidad argentina, documento nacional de identidad 11
número 16.280.526, y a la Sra. María Florencia Scandale, de nacionalidad argen- 12
tina, documento nacional de identidad número 21.972.830, un poder para que 13
cualquiera de ellos, en forma indistinta, a menos que se indicare lo contrario en el 14
presente, realice los siguientes actos en nombre y representación de la Compañía: 15
a) Celebrar y otorgar todo tipo de contratos, instrumentos y acuerdos, inclu- 16
yendo contratos de suministro, de distribución y de fabricación, firmar pagarés, 17
contratos de comodato, locación de servicios, locación de obras; adquirir y/o ena- 18
jenar el dominio, condominio o la nuda propiedad de toda clase de bienes, in- 19
muebles, muebles y automotores, créditos, derechos, acciones, cédulas o bonos 20
hipotecarios y demás títulos cotizables o no, marcas, patentes, fórmulas, frutos, 21
mercaderías u otros valores y efectos, ya sea por compra, permuta, cesión, da- 22
ción en pago, división o disolución de condominio, aporte, incluso de la nuda pro- 23
piedad o de su usufructo o por cualquier otro acto o contrato de carácter oneroso 24
o gratuito, con facultad para pactar en cada caso de adquisición o enajenación, 25



ACTUACION NOTARIAL

BA 096 88209

PASLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

684

1 las modalidades, condiciones, cláusulas, precios y/o formas de pago, al contado
 2 o a plazos, con garantías reales o personales de cada operación, y satisfacer su
 3 importe y tomar o dar la posesión de las cosas materia de la convención o del ac-
 4 to; dar o tomar en arrendamiento bienes muebles e inmuebles, ajustando en ca-
 5 da caso los precios, plazos y condiciones de las locaciones, con facultad para o-
 6 torgar, aceptar, rescindir, modificar, renovar o prorrogar los contratos respectivos;
 7 ceder o aceptar cesiones de locaciones, cobrar y percibir y dar o exigir recibos y
 8 cartas de pago; prestar o exigir fianzas o depósitos y requerir de los locatarios o
 9 sublocatarios el pago de los impuestos y reparaciones a su cargo, constituir, a-
 10 ceptar o reconocer hipotecas, prendas comerciales, civiles, agrarias o industria-
 11 les, servidumbres y demás derechos reales, pudiendo cancelarlos, dividirlos, su-
 12 brogarlos, relevarlos, convertirlos, transferirlos, o prorrogarlos total o parcialmen-
 13 te, como también cancelar derechos reales constituidos con anterioridad al man-
 14 dato por la Compañía o consentir o aceptar divisiones, subrogaciones, transfe-
 15 rencias, cancelaciones, renovaciones, relevaciones, novaciones y conversiones;
 16 celebrar cualquier otro contrato, actuando como locador, locatario, fiador, com-
 17 prador, vendedor o en otro carácter; con la excepción de que cuando los mencio-
 18 nados contratos o acuerdos impliquen el desembolso por parte de la Compañía
 19 de una suma que exceda los U.S. \$35.000. (treinta y cinco mil dólares estadouni-
 20 denses) o su equivalente, o bien la recepción por parte de la Compañía de una
 21 contraprestación por un valor que exceda la mencionada suma, los mismos debe-
 22 rán ser firmados por dos de los apoderados mencionados anteriormente en este
 23 apartado. b) Con respecto a todos y cada uno de los activos de la Compañía, rea-
 24 lizar, gestionar y negociar toda clase de operaciones, incluyendo efectuar cobran-
 25 zas y pagos, emitir y aceptar recibos, efectuar conciliaciones de todas las cuen-



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Galdentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

tas, efectuar intimaciones, iniciar acciones, y efectuar toda otra acción tendiente 1
al cumplimiento o al reclamo del cumplimiento de obligaciones derivadas de deu- 2
das, impuestos u otras causas, existentes o que en el futuro pudieran ser adeu- 3
dadas por la Compañía o pagaderas a ésta. c) Obtener o tomar préstamos de di- 4
nero, que a su criterio sean necesarios y convenientes a los efectos de la debida 5
administración de los recursos financieros de la Compañía, por medio de: 1) ne- 6
gociación, obtención y endoso de préstamos; y 2) emisión, endoso y giro confor- 7
me a cartas de crédito, cartas de garantía e instrumentos similares. d) Establecer 8
oficinas, agencias o sucursales en cualquier parte del territorio de la República 9
Argentina, con domicilio constituido en Libertador 1406/1410, Vicente López, 10
(1638), Provincia de Buenos Aires, Argentina. e) Designar, despedir o suspender 11
directores, gerentes, supervisores, empleados o cualquier otro trabajador, diferen- 12
te de ellos mismos, ya sean efectivos o temporarios, y conferirles las facultades 13
que consideren necesarias o de utilidad, de aquellas que la Compañía les hubie- 14
re conferido, y fijar sus obligaciones, sueldos y remuneraciones como así también 15
cambiar o modificar en cualquier momento las facultades o beneficios conferidos 16
y las condiciones de trabajo estipuladas. f) Representar a la Compañía ante todo 17
funcionario o autoridad, sea ejecutiva, legislativa, judicial o administrativa, de or- 18
den nacional, provincial o municipal, incluyendo aquéllos de la Ciudad Autónoma 19
de Buenos Aires, en todo el territorio de la República Argentina, incluyendo Pre- 20
sidencia, gobernaciones, ministerios, intendencias, secretarías, departamentos, 21
divisiones, direcciones y juntas, comisiones de fomento, empresas estatales, enti- 22
dades gubernamentales autónomas, incluyendo, pero sin limitarse a: Aduanas; 23
Administración Federal de Ingresos Públicos; Instituto Nacional de la Propiedad 24
Industrial; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología 25



ACTUACION NOTARIAL



685

BA 011 88201

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA

1 Médica, Instituto Nacional de Medicamentos; Ministerios o Secretarías de Salud
 2 nacionales o provinciales, incluyendo el Ministerio de Salud de la Ciudad Autó-
 3 noma de Buenos Aires, así como cualquier dependencia de los mismos; Direc-
 4 ción Nacional de Migraciones; Policía Federal; Policías Provinciales; Cámaras Pa-
 5 ritarias; Inspección General de Justicia; Registro de Comercio; Registro de la Pro-
 6 piedad Inmueble; Registros de Propiedad Automotor; Gobierno Autónomo de la
 7 Ciudad de Buenos Aires; Tribunales de Faltas; Tribunales de Cuentas y Tribuna-
 8 les Fiscales Nacionales y Provinciales; Registro Nacional de las Personas; Regis-
 9 tro Civil; Cajas de Jubilaciones; Correo Argentino, Boletines Oficiales; y todo otro
 10 ente gubernamental de cualquier nivel y jurisdicción dentro de la República Argen-
 11 tina, y presentar ante ellos cualquier clase de asuntos, formular peticiones, elevar
 12 mociones, títulos, declaraciones juradas, pruebas y documentos y realizar todos
 13 aquellos actos que pudieran requerirse, retirar cartas, telegramas, valores, giros,
 14 cartas certificadas y cartas documentos y encomiendas, ya sea por correo terres-
 15 tre, aéreo o marítimo, firmar notificaciones, recibos y otros comprobantes, realizar
 16 todos los trámites relativos a la compra, y patentamiento de automotores para la
 17 Compañía y a la inscripción de los mismos en el Registro Nacional de la Propie-
 18 dad del Automotor de la Ciudad de Buenos Aires u otras jurisdicciones; realizar
 19 todos los trámites relativos a la venta y transferencia de automotores, pudiendo
 20 firmar todos los documentos, formularios y declaraciones que le sean requeridos
 21 a tales fines; solicitar prórrogas y renovaciones, pagar derechos o impuestos, e-
 22 fectuar publicaciones, otorgar instrumentos públicos o privados, presentar oposi-
 23 ciones formales e informales y retirarlas; tramitar solicitudes, contestar vistas, ape-
 ar, pagar anualidades; presentarse ante autoridades gubernamentales o priva-
 das a cargo de licitaciones, compras y todo tipo de provisiones del estado, pu-

HORTIGUERA
NOTARIO

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BAA09688201

diendo efectuar los siguientes actos: inscribir a la Compañía como proveedor del 1
estado, concurrir a licitaciones, ya sea públicas o privadas, y presentar ofertas, 2
cotizaciones y presupuestos u otra documentación, retirar documentación y valo- 3
res dados en garantía, cobrar los importes que el licitante adeudare a la Compa- 4
ñía por cualquier concepto, notificarse de las resoluciones que recayeran en di- 5
chas tramitaciones y contestar vistas y traslados de las mismas, efectuar impug- 6
naciones u observaciones y demás recursos procedentes por derecho; represen- 7
tar a la Compañía ante las autoridades a cargo del registro de productos medici- 8
nales, y de la concesión de autorización para la comercialización de dichos pro- 9
ductos, sean nacionales, provinciales o municipales, a fin de efectuar todas las 10
acciones tendientes a la inscripción de los mismos y efectuar todo trámite que 11
fuere necesario para obtener las autorizaciones necesarias para la comercializa- 12
ción de los productos de la Compañía en las distintas jurisdicciones, pudiendo 13
realizar todos los actos conducentes al mejor desempeño del fin descrito, entre 14
ellos: solicitar la aprobación de etiquetas y envases y/o propaganda, solicitar pró- 15
rrogas o renovaciones, pagar derechos e impuestos, efectuar publicaciones en 16
cualquier medio, otorgar los instrumentos públicos o privados que requiera el ejer- 17
cicio de sus facultades, solicitar la aprobación de toda clase de productos nacio- 18
nales y/o importados, incluyendo productos medicinales, farmacéuticos, y toda 19
clase de rótulos, folletos, prospectos, fórmulas, envolturas, paquetes, muestras y 20
los textos que aparecen en ellos y modificar los mismos; solicitar la aprobación 21
de toda clase de anuncios e indicaciones acerca del adecuado uso de los produc- 22
tos; solicitar el registro como agente, representante, importador, exportador, en- 23
vasador, fabricante, director técnico, distribuidor, minorista, mayorista, emplea- 24
dor, contribuyente, depositario y en cualquier otro carácter que pudiera requerirse 25



ACTUACION NOTARIAL



686

BA 09 28 202

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

1 para sus negocios; solicitar de las autoridades competentes la aprobación y/o ha-

2 bilitación de todos los locales, establecimientos, laboratorios, fábricas, depósitos,

3 plantas e instalaciones que pudieran requerir dicha aprobación; solicitar a las au-

4 toridades sanitarias de cualquier nivel o jurisdicción la aprobación de estudios ofi-

5 nicos y efectuar todo acto tendiente a la ejecución y realización de dichos estu-

6 dios; realizar todo trámite relacionado con las obligaciones de farmacovigilancia

7 propias de la Compañía antes las autoridades que correspondiere. g) Ejercer las

8 facultades conferidas y llevar a cabo las transacciones de la Compañía por me-

9 dio de mandatarios, agentes, depositarios, gerentes y demás, y fijar la remunera-

10 ción de los mismos del modo que considere necesario o útil de llevarse a cabo y

11 producir efectos en el territorio nacional. h) Rescindir, reconocer, rectificar, confir-

12 mar, aclarar, renovar o extinguir actos jurídicos o contratos celebrados por la

13 Compañía con anterioridad a este mandato; protocolizar Instrumentos públicos o

14 privados que fueren menester para ejecutar todos los actos enumerados en el

15 presente poder, otorgar y firmar escrituras traslativas de dominio, de cancelación,

16 aclaratorias, rectificatorias, ratificadorias y confirmatorias, con las cláusulas pro-

17 pias de su naturaleza y las especiales que la Compañía pactare con arreglo a de-

18 recho, firmar planillas y declaraciones juradas; efectuar manifestaciones y contes-

19 tar oficios dirigidos a la Compañía. i) Ejercer en nombre de la Compañía todos los

20 derechos y cumplir todas las obligaciones, así como llevar a cabo todos aquellos

21 actos jurídicos, que a la misma le correspondieren en su carácter de accionista

22 de Globalfarm S.A., sean los mismos políticos, patrimoniales, o de cualquiera otra

23 especie, incluyendo sin limitación y a mero título enunciativo los que a continua-

24 ción se detallan: realizar cualquier tipo de aporte, aprobar e impugnar estados

25 contables, ejercer derecho de receso, derecho de preferencia y derecho de acre-



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 16436



cer, asistir con voz y voto a las asambleas ordinarias, extraordinarias y especiales que se celebren, convocar la reunión de las mismas e impugnar sus decisiones, promover acción social y/o individual contra directores, síndicos y miembros del consejo de vigilancia. Todo ello en los casos, sujeto a las condiciones y con los alcances establecidos en las normas legales aplicables, en especial la ley de sociedades comerciales Nº 19.550 y sus leyes y decretos modificatorios. j) Dos Funcionarios Ejecutivos de la Sucursal Argentina de la Compañía están facultados para otorgar o revocar poderes generales o especiales, con facultades de sustituir este poder y delegar su mandato, total o parcialmente, en favor de una o más personas. Cuando se sustituyan las facultades conferidas en la presente Acta, se dará por sobreentendido que la Compañía se reserva las facultades delegadas, a fin de ejercerlas toda vez que ello se considere oportuno, sin perjuicio de la sustitución efectuada. Se interpreta, asimismo, que las cláusulas que anteceden constituyen facultades cuya enumeración no se considera que limita o restringe, en modo alguno, las facultades de esta Compañía y sus apoderados en la República Argentina. **SEGUNDO PUNTO DEL ORDEN DEL DÍA: Otorgamiento de Poderes Judiciales.** SE RESUELVE, otorgar a Guillermo Pedro Difillippo, Director de Asuntos Legales de Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc., Sucursal Argentina, ciudadano argentino, titular del documento nacional de identidad Nro. 17.449.032 un poder judicial para que en nombre de la Compañía pueda realizar las siguientes acciones: iniciar, contestar, reconvenir, comprometer, conciliar, someter a arbitraje, y ceder demandas judiciales, acciones administrativas, procesos arbitrales, mediaciones y demás procedimientos judiciales o administrativos, o de cualquiera otra manera participar en litigios relacionados con la Compañía o con los bienes que constituyen propiedad de ésta. En tal sentido, se los faculta





ACTUACION NOTARIAL

189408688203

**PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO**

PABLO M. HORTIGUERA



687

1 para representar y defender a la Compañía en todas las causas, asuntos, pleitos
2 o demás cuestiones que actualmente tenga pendientes o en adelante se le susci-
3 ten o deba promover como parte actora, demandada, tercerista, o en cualquier o-
4 tro carácter, en asuntos judiciales o extrajudiciales, ante los Tribunales de la Na-
5 ción, de las Provincias, del Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires, o
6 del extranjero, de cualquier fuero o jurisdicción. A tales efectos quedan faculta-
7 dos para presentarse ante los señores Jueces, Tribunales y demás autoridades
8 judiciales y administrativas competentes con escritos, escrituras, títulos, partidas,
9 testigos y cuantos medios de prueba fueren procedentes; deducir y contestar de-
10 mandas y reconvencciones de cualquier naturaleza; oponer y rechazar toda clase
11 de excepciones; interponer todos los recursos legales y recusar; asistir a audien-
12 cias verbales, juicios de la misma naturaleza y a exámenes periciales; poner y ab-
13 solver posiciones; tachar, recusar, transar, arreglar, terminar arreglos, transigrir y
14 rescindir transacciones; cobrar y percibir en juicio o extrajudicialmente; dar reci-
15 bos y cartas de pago; prorrogar y declinar de jurisdicciones; prestar cauciones, ju-
16 ramentos estimatorios y decisorios, fianzas, arraigos y demás garantías; pedir
17 embargos preventivos, definitivos e inhibiciones y sus cancelaciones o levanta-
18 mientos, total o parcialmente, pedir la venta y remate de los bienes de los deudo-
19 res de la Compañía; su quiebra o concurso civil y asistir a juntas de acreedores
20 en juicios de esa misma naturaleza; aceptar, observar o desaprobar concordatos
21 y adjudicaciones de bienes; designar liquidadores y comisión de vigilancia; verifi-
22 car u observar créditos y su graduación; reconocer obligaciones anteriores o pos-
23 teriores a este mandato; conceder o aceptar esperas, quitas y bienes en pago;
24 hacer consignaciones; constituir domicilios especiales y legales; exigir el cumpli-
25 miento de cualquier contrato formulando cargos por daños y perjuicios y deman-

**PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO**

**Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado**

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fern. Sebastián Darío Goñentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436**

dando indemnizaciones e intereses; hacer protestos y protestas; intervenir en todas las instancias e incidentes, desistir y renunciar derechos, pedir inventarlos, avalúos, inscripciones, rectificaciones, liquidaciones y pericias y aprobarlas o impugnarlas; estimar honorarios, pedir regulaciones y apelarlas; proponer y nombrar toda clase de peritos, martilleros, tasadores, rematadores, escribanos y demás funcionarios necesarios; producir toda clase de informaciones; iniciar juicios de mensura, expropiación, amojonamiento y demás voluntarios; pedir desalojos y lanzamientos; pedir términos ordinarios, extraordinarios y su ampliación; oponer e interrumpir prescripciones o renunciar a las adquiridas; demandar el cobro de todas las sumas de dinero que por cualquier concepto se adeuden o se llegaren a adeudar a la Compañía, así como las provenientes de daños y perjuicios u otras causales; formar parte de sociedades accidentales que se constituyan para la liquidación de los bienes de los deudores; gestionar la reivindicación de los bienes de los deudores, hacer mensuras, fijar límites y pagar deudas legítimas, someter las cuestiones y diferencias al arbitraje de árbitros arbitradores, firmando las escrituras de compromiso con o sin imposición de multas e intervenir ante las reparticiones públicas nacionales, provinciales y municipales, empresas del Estado y demás instituciones públicas y privadas en todos los asuntos de su competencia, formulando toda clase de peticiones, notificándose de las resoluciones recaídas e interponer recursos; pedir el reconocimiento de letras, firmas, documentos, o el cotejo de los mismos, proponiendo los indubitados, requerir medidas policiales y conservatorias; pedir el nombramiento de administradores, curadores y tutores; exigir y prestar rendiciones de cuentas, aprobándolas o impugnándolas, diligenciar exhortos, oficios o mandamientos; tomar posesión de bienes; ratificar, aclarar, rectificar, confirmar y registrar actos jurídicos o contratos; solicitar testimonios y

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25



ACTUACION NOTARIAL

BUENOS AIRES 27/04/2011

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

688

1 constancias judiciales; iniciar acciones para recuperar, asegurar y/o defender el
 2 derecho de propiedad de la Compañía y practicar todo acto, cuestión y diligencia
 3 que fuere conducente a la representación judicial o extrajudicial de la Compañía.
 4 Asimismo, el mencionado apoderado, es decir Guillermo Pedro Difillippo, está fa-
 5 cultado para sustituir este poder judicial y delegar su mandato, total o parcialmen-
 6 te, en favor de una o más personas. Cuando se sustituyan las facultades conferi-
 7 das en la presente Acta, se dará por sobreentendido que la Compañía se reser-
 8 va las facultades delegadas, a fin de ejercerlas toda vez que ello se considere o-
 9 portuno, sin perjuicio de la sustitución efectuada. Este consentimiento por escrito
 10 se podrá formalizar en cualquier número de ejemplares, cada uno de los cuales
 11 será un original, si bien todos en conjunto constituirán un único instrumento. **EN**
 12 **FE DE LO CUAL**, los suscriptos han formalizado el presente el 27 de abril de
 13 2011. Siguen luego dos firmas ilegibles cuyas aclaraciones, de izquierda a dere-
 14 cha dicen: Marcio Antonio Martins y Eduardo Roncolatto. Las 7 páginas del Con-
 15 sentimiento llevan en el vértice inferior derecho un sello redondo en el cual se
 16 lee: Departamento Legales - MSD. A continuación figura un segundo ejemplar
 17 del consentimiento que lleva una única firma ilegible cuya aclaración dice: Joseph
 18 Promo. **ES TRADUCCIÓN FIEL** al idioma español del documento adjunto en i-
 19 diomas inglés y francés, que tengo ante mí, y al cual me remito en Buenos Aires,
 20 a los diecisiete días del mes de octubre de 2011. Hay un sello. COLEGIO DE
 21 TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. Corresponde
 22 a la Legalización N° 82785/11 CARLOS CHRISTIAN CHÁVEZ. Hay una firma ile-
 23 gible. BEATRIZ BARROSO. TRADUCTORA PUBLICA. INGLÉS T°VII F°166. CAP.
 24 FED. FRANCES T° IX F° 480 CAP.FED. INSCRIP. CTCBA N°1223". Hay un
 25 sticker color plateado que contiene un código de barras y los números 95381

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BAA09688204

82785. 19/10/2011. Hay dos sellos ovalados que dicen: "COLEGIO DE TRA- 1
DUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. REPÚBLICA AR- 2
GENTINA. LEY 20305". COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIU- 3
DAD DE BUENOS AIRES. REPÚBLICA ARGENTINA. LEY 20.305. LEGALIZA- 4
CIÓN. Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA 5
CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 6
10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que apare- 7
cen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al/a Traduc- 8
tor/a Público/a BARROSO, BEATRIZ que obran en los registros de esta Institu- 9
ción en el Folio 480 del Tomo 9 en el Idioma FRANCÉS y en el Folio 166 del To- 10
mo 7 en el Idioma INGLÉS. Legalización Número: 82785. Buenos Aires, 19/10/ 11
2011. Hay una firma ilegible y un sello que reza "MARCELO F. SIGALOFF, Ge- 12
rente de Legalizaciones. Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Bue- 13
nos Aires". **LO RELACIONADO Y TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL DE SU ORI-** 14
GINAL QUE TENGO A LA VISTA, DOY FE.- Y los comparecientes continúan 15
diciendo: Que en el carácter acreditado, PRIMERO: Que REVOCAN EXPRE- 16
SAMENTE en todos y cada unos de sus términos, conforme surge del "PRIMER 17
PUNTO DEL ORDEN DEL DIA" transcripto precedentemente, el Poder General 18
formalizado por escritura número 766 de fecha 14 de Diciembre de 2009, ante el 19
escribano autorizante al folio 2027 de este registro notarial de mi adscripción, de- 20
jándolo sin efecto ni valor alguno, todo ello en los términos prescriptos por los ar- 21
tículos 1962, 1963 inciso primero, 1965, 1924 y concordantes del Código Civil, al 22
tiempo que se comprometen a notificar a los mandatarios de la revocación de 23
que se trata, liberando al Escribano Autorizante de toda responsabilidad al res- 24
pecto.- SEGUNDO: Que CONFIEREN EL PODER AMPLIO ESPECIFICADO EN 25





ACTUACION NOTARIAL

BAA 9.882.05

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

689

1 EL ACTA PRECEDENTEMENTE TRANSCRIPTA en el denominado "PRIMER
2 PUNTO DEL ORDEN DEL DÍA", invistiendo a los respectivos mandatarios con
3 todas y cada una de las facultades allí previstas. TERCERO: Que CONFIEREN
4 EL PODER JUDICIAL ESPECIFICADO EN EL ACTA PRECEDENTEMENTE
5 TRANSCRIPTA en el denominado "SEGUNDO PUNTO DEL ORDEN DEL
6 DÍA", invistiendo a los respectivos mandatarios con todas y cada una de las facul-
7 tades allí previstas. Por último solicitan de mi, el autorizante, expida testimonio de
8 la presente para la entidad que representan. LEÍDA que fue, se ratifican y firman
9 de conformidad, ante mi, doy fe.- Hay dos firmas. Ante mi: A.R. HORTIGUERA.
10 Está mi sello. **CONCUERDA** con su matriz que pasó ante mi, Arturo Rafael Horti-
11 guera, Notario Adscripto al Registro 33 de Vicente López, al folio 2299 protocolo
12 año 2011, doy fe. Para "**MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**" expli-
13 do esta PRIMERA COPIA en ocho folios de Actuación Notarial números BAA
14 nueve millones seiscientos ochenta y cinco mil ochocientos sesenta y seis al
15 BAA nueve millones seiscientos ochenta y cinco mil ochocientos setenta y tres,
16 que firmo y sello en Vicente López, Provincia de Buenos Aires, a tres de Noviem-
17 bre de dos mil once".- **LO RELACIONADO Y TRANSCRIPTO** es copia fiel e ínte-
18 gra del referido poder, que reitero, tengo a la vista doy fe. Y los requirentes, **CON-**
19 **TINÚAN DICRIENDO:** Que vienen por el presente a **SUSTITUIR PARCIALMENTE**
20 el poder precedentemente descrito, en favor de siete diferentes grupos de perso-
21 nas denominados "GRUPO UNO", "GRUPO DOS", "GRUPO TRES", "GRUPO
22 CUATRO", "GRUPO CINCO", "GRUPO SEIS", y "GRUPO SIETE" y confiriendo a
23 cada uno de tales grupos diferentes facultades, conforme el detalle que se realiza-
24 rá en el "APARTADO PRIMERO", en todos los casos **CON LAS LIMITACIONES**
25 que se consignarán en el "APARTADO SEGUNDO". **APARTADO PRIMERO:**

HORTIGUERA
NOTARIO

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Narone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentv
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

GRUPO UNO: los requerientes SUSTITUYEN PARCIALMENTE el poder precedentemente transcripto en favor de las personas que se enumerarán, para que en nombre y representación de "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC", y actuando en forma separada, conjunta, alternativa o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE DETALLAN A CONTINUACIÓN: Efectuar cobranzas en nombre de la poderdante, pudiendo otorgar recibos en tal sentido, en tanto y en cuanto dichas cobranzas sean efectuadas mediante la recepción de cheques a la orden de la poderdante, no pudiendo los apoderados presentar dichos cheques al cobro, siendo las únicas facultades otorgadas por medio del presente la recepción de dichos cheques, la emisión del correspondiente recibo y su depósito en cuentas bancarias cuya única titular sea la poderdante; presentarse ante autoridades gubernamentales o privadas a cargo de licitaciones, compras y todo tipo de provisiones, pudiendo efectuar los siguientes actos: inscribir a la poderdante como proveedor, concurrir a licitaciones, ya sea públicas o privadas, a concursos de precios y a todo otro procedimiento tendiente a la adquisición de bienes y/o servicios por parte de entes públicos o privados, y presentar en los mismos ofertas, cotizaciones y presupuestos u otra documentación, notificarse de las resoluciones que recayeran en dichas tramitaciones, tomar vista de expedientes y contestar vistas y traslados, efectuar impugnaciones u observaciones e interponer demás recursos que fueren procedentes por derecho. **LOS APODERADOS DEL GRUPO UNO SON:** Eduardo Daniel Olivera (DNI 11.068.890), Natalia Andrea Macías (DNI 25.424.930), María Luciana Travaglini (DNI 24.424.334), Ellana Salandria (DNI 26.949.120), Alejandro Bez (DNI 22.913.784), Javier Omar Vito (DNI 23.471.047), Elvira Yolanda Alvarez (DNI 18.442.405), Cristina Alejandra Fernández (DNI 17.107.062), Guillermo Patricio Barry (DNI 92.540.321), Adrián Diego Zanini (DNI 23.781.926), An-





ACTUACION NOTARIAL

BOA 0118820

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

1 drea Fabiana Da Pieve (DNI 18.572.421), Anibal Horacio Domínguez (DNI 14.433.
 2 318), Horacio Héctor García (DNI 13.133.602), Claudia Alejandra Uribarri (DNI 22.
 3 232.895), Miguel Angel Pedro Sar (DNI 11.714.936), Nicolás Renato Gallelli (DNI
 4 13.308.609), Ricardo Anibal Bonofiglio (DNI 13.315.066), Alejandro Antonio To-
 5 rres Flores (DNI 13.671.319), Tomás Horacio Cortez Ríos (LE 7.617.073), Lucio
 6 Gabriel Merol (DNI 21.512.289), Felipe Giovanni González Rossi (DNI 92.377.
 7 137), Jorge Alberto Navarri (DNI 10.207.177), Daniel Oscar Cunsolo (DNI 16.761.
 8 489), Fabián Gustavo Maurino (DNI 16.356.767), Sergio Anibal Ojeda (DNI 16.
 9 068.763), Carlos Rafael Acierne (DNI 11.724.720), Fernando Adolfo Zabalza (DNI
 10 18.136.339), Ernesto Blanco (DNI 7.377.424), Angela María Kohashi (DNI 20.285.
 11 528), Claudio Rodolfo Dibarbora (DNI 16.247.587), Martín Ignacio Fissore (DNI 23.
 12 684.195), Marcelo Carlos Van Gelderen (DNI 10.603.292), Roberto Germán Mon-
 13 touto (DNI 20.620.074), Iván José Antonuvic (DNI 29.654.114), María Belén Pare-
 14 des (DNI 35.094.532), Patricia Graciela Madarieta (DNI 26.716.198), Cecilia Rao
 15 (DNI 30.082.965), Natalia Suárez (DNI 23.668.433), Horacio Norberto Suppa (DNI
 16 14.933.247), Ernesto Antonio Calabrese (DNI 21.828.537), Fabián Gustavo Velar-
 17 do (DNI 20.009.732), Stella Scipione de Gonzalez (DNI 12400589). **GRUPO DOS:**
 18 los requirentes SUSTITUYEN PARCIALMENTE el poder precedentemente trans-
 19 cripto en favor de las personas que se enumerarán, para que en nombre y repre-
 20 sentación de "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC", y actuando en
 21 forma separada, conjunta, alternativa o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE
 22 DETALLAN A CONTINUACIÓN: Representar a la poderdante ante todo funciona-
 23 rio o autoridad ejecutiva o administrativa, de orden nacional, provincial o municipal,
 24 en todo el territorio de la República Argentina, incluyendo, pero sin limitarse a, Pre-
 25 sidencia, gobernaciones, ministerios, intendencias, secretarías, departamentos, di-

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

Merck Sharp & Dohme (Argentina) inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Galdentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

visiones, direcciones y juntas, empresas estatales, entidades gubernamentales au- 1
 tónomas, incluyendo, entre otras: Autoridades Aduaneras; Dirección General Im- 2
 positiva; Instituto Nacional de la Propiedad Industrial; Administración Nacional de 3
 Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; Instituto Nacional de Medicamen- 4
 tos; Ministerios o Secretarías de Salud, nacionales o provinciales; Dirección Nacio- 5
 nal de Migraciones; Policía Federal; Policías Provinciales; Inspección General de 6
 Justicia; Registros de Comercio; Registro de la Propiedad Inmueble; Registros de 7
 la Propiedad Automotor; Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires; Tribu- 8
 nales de Faltas; Tribunales de Cuentas y Tribunales Fiscales Nacionales y Provin- 9
 ciales; Registro Nacional de las Personas; Registro Civil; Cajas de Jubilaciones; 10
 Boletines Oficiales; y todo otro ente gubernamental de cualquier nivel, así como an- 11
 te empresas proveedoras de servicios de electricidad, gas, agua, teléfono, comuni- 12
 caciones y otros, Administradoras de Riesgo de Trabajo, Administradoras de Fon- 13
 dos de Jubilaciones y Pensiones, Obras Sociales, empresas de medicina pre-paga 14
 y de seguros de salud; las facultades otorgadas incluyen las siguientes tramitacio- 15
 nes ante los organismos mencionados y otros de similar índole: presentar cual- 16
 quier clase de asuntos, documentaciones y peticiones, y realizar todos aquellos ac- 17
 tos administrativos que pudieran requerirse, retirar notas y notificarse de resolucio- 18
 nes, tomar vista de expedientes, firmar recibos y otros comprobantes, realizar to- 19
 dos los trámites relativos a la compra, y patentamiento de automotores a favor de 20
 la poderdante y a la inscripción de los mismos en el Registro Nacional de la Pro- 21
 piedad del Automotor de la Capital Federal u otras jurisdicciones; solicitar prórro- 22
 gas y renovaciones, pagar derechos, tasas e impuestos, efectuar publicaciones, o- 23
 torgar instrumentos públicos o privados, presentar oposiciones formales e informa-
 les y retirarlas; tramitar solicitudes. **LOS APODERADOS DEL GRUPO DOS SON:**





ACTUACION NOTARIAL



BA 01488207

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

1 Pablo Gustavo Costacaro (DNI 12.183.634), María Luciana Travagliani (DNI 24.424.
 2 334), Eduardo Daniel Olivera (DNI 11.068.890), Fernando Javier Menéndez (DNI
 3 22.993.326), Horacio Norberto Suppa (DNI 14.933.247), Juan Carlos Rojo (DNI
 4 13.139.847), Cristian Javier Dubinka (DNI 25.770.055), Verónica Fumagalli Ferrer
 5 (DNI 21.475.357), Antonio Gabriel Dionesalvi (DNI 18.028.161), Roberto Diego
 6 Manzella (DNI 22.294.112), Nicolás Germán Arida (DNI 24.270.897), Natalia Villa-
 7 nueva Chiacchio (DNI 30.182.967), Álvaro Gómez Barraza (DNI 92.544.601), Ma-
 8 ría Laura Vicente (DNI 31.252.497), Adalberto Rubén Odisea (DNI 20.379.342),
 9 Héctor Manuel Casado (DNI 12.315.477), Mónica Andrea Martínez Vega (DNI 62.
 10 503.322), Miguel Korte (DNI 21.483.362), Daniel Alberto Nuñez (DNI 25227161),
 11 Juan Pablo Baltar (DNI 32897382), José Nerone (DNI 27508808), Alfredo Luis
 12 Caparrós (DNI 11824739), Agustina Gallí Conesa (DNI 28909194), Josefina Casl-
 13 raghi (DNI 28232598), Natalia Andrea Macías (DNI 25424930).- **GRUPO TRES:**
 14 los requirentes SUSTITUYEN PARCIALMENTE el poder precedentemente trans-
 15 crito en favor de las personas que se enumerarán, para que en nombre y repre-
 16 sentación de "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.", y actuando en
 17 forma separada, conjunta, alternativa o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE
 18 DETALLAN A CONTINUACIÓN: Representar a la poderdante ante las autorida-
 19 des a cargo del registro de productos medicinales, y de la concesión de autoriza-
 20 ción para la comercialización de dichos productos, sean nacionales, provinciales o
 21 municipales, a fin de efectuar todas las acciones tendientes a la inscripción de los
 22 mismos y efectuar todo trámite que fuere necesario para obtener las autorizacio-
 23 nes necesarias para la comercialización de los productos de la poderdante en las
 24 distintas jurisdicciones, pudiendo realizar todos los actos conducentes al mejor de-

HORTIGUERA
A F250

sempeno del fin descrito, entre ellos: solicitar a las autoridades sanitarias de cual-

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Daniel Goidental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

quiere nivel o jurisdicción la aprobación de estudios clínicos y efectuar todo acto
tendiente a la ejecución y realización de dichos estudios, realizar todo trámite rela-
cionado con las obligaciones de farmacovigilancia propias de la Compañía ante las
autoridades que correspondiere, solicitar la aprobación de etiquetas y envases y/o
propaganda, solicitar prórrogas o renovaciones, pagar derechos e impuestos, efec-
tuar publicaciones en cualquier medio, otorgar los instrumentos públicos y priva-
dos que requiera el ejercicio de sus facultades, solicitar la aprobación de toda cla-
se de productos nacionales y/o importados, incluyendo productos medicinales,
farmacéuticos, y toda clase de rótulos, folletos, prospectos, fórmulas, envolturas,
paquetes, muestras y los textos que aparecen en ellos y modificar los mismos; soli-
citar la aprobación de toda clase de anuncios e indicaciones acerca del adecuado
uso de los productos; solicitar el registro como agente, representante, importador,
exportador, envasador, fabricante, director técnico, distribuidor, minorista, mayoris-
ta, empleador, contribuyente, depositario y en cualquier otro carácter que pudiera
requerirse para sus negocios; solicitar de las autoridades competentes la aproba-
ción y/o habilitación de todos los locales, establecimientos, laboratorios, fábricas,
depósitos, plantas e instalaciones que pudieran requerir dicha aprobación. **LOS A-**
PODERADOS DEL GRUPO TRES SON: Mónica Andrea Martínez Vega (DNI 62.
503.322), Miguel Korte (DNI 21.483.362), María Laura Vicente (DNI 31.252.497),
Adalberto Rubén Odisea (DNI 20.379.342), Damián Ochoa (DNI 25239037), Alfre-
do Caparrós (DNI 11824739), Juan Pablo Baltar (DNI 32897352), José Nerone
(DNI 27508808), Héctor Manuel Casado (DNI 12.315.477). - **GRUPO CUATRO:** los
requerentes SUSTITUYEN PARCIALMENTE el poder precedentemente transcrito
en favor de la persona que se mencionará, para que en nombre y representación
de "MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.", realice LOS ACTOS QUE



ACTUACION NOTARIAL



692

BA 109688208

PABLO M. HORTIGUERA



1 SE DETALLAN A CONTINUACION: Firmar ~~pagos~~ ~~garantía~~ de licitaciones,
2 públicas o privadas, u otras compras efectuadas por otros procedimientos, hasta
3 un valor de pesos ciento cincuenta mil (\$ 150.000.-). **LOS APODERADOS DEL**
4 **GRUPO CUATRO SON:** Eduardo Daniel Olivera (DNI 11.068.890), Horacio Norber-
5 to Suppa (DNI 14.933.247) **GRUPO CINCO:** los requirentes SUSTITUYEN PAR-
6 CIALMENTE el poder precedentemente transcripto en favor de las personas que
7 se enumerarán, para que en nombre y representación de "MERCK, SHARP &
8 DOHME (ARGENTINA) INC." y actuando en forma separada, conjunta, alternativa
9 o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE DETALLAN A CONTINUACION: Co-
10 brar y percibir de manos de toda clase de institución o ente bancario o financiero,
11 público o privado, nacional o extranjero, toda clase de bonos y/o títulos nacionales
12 o provinciales, hasta la suma de dólares estadounidenses diez mil (US\$ 10.000) o
13 el monto equivalente según el valor que se tratare. **LOS APODERADOS DEL**
14 **GRUPO CINCO SON:** María Luciana Travaglini (DNI 24.424.334), Nicolás Ger-
15 mán Arida (DNI 24.270.897). **GRUPO SEIS:** los requirentes SUSTITUYEN PAR-
16 CIALMENTE el poder precedentemente transcripto en favor de las personas que
17 se enumerarán, para que en nombre y representación de "MERCK, SHARP &
18 DOHME (ARGENTINA) INC." y actuando en forma separada, conjunta, alternativa
19 o indistinta, realicen LOS ACTOS QUE SE DETALLAN A CONTINUACION: Ini-
20 ciar, contestar, reconvenir, comprometer, conciliar, someter a arbitraje, y ceder de-
21 mandas judiciales, acciones administrativas, procesos arbitrales, mediaciones y
22 demás procedimientos judiciales o administrativos, o de cualquiera otra manera
23 participar en litigios relacionados con la Compañía o con los bienes que constitu-
24 yen propiedad de ésta. En tal sentido, se los faculta para representar y defender a

HORTIGUERA
NOTARIO

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Berone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

tualmente tenga pendientes o en adelante se le susciten o deba promover como 1
 parte actora, demandada, tercerista, o en cualquier otro carácter, en asuntos judi- 2
 ciales o extrajudiciales, ante los Tribunales de la Nación, de las Provincias, del Go- 3
 bierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires, o del extranjero, de cualquier fue- 4
 ro o jurisdicción. A tales efectos quedan facultados para presentarse ante los seño- 5
 res Jueces, Tribunales y demás autoridades judiciales y administrativas competen- 6
 tes con escritos, escrituras, títulos, partidas, testigos y cuantos medios de prueba 7
 fueren procedentes; deducir y contestar demandas y reconvencciones de cualquier 8
 naturaleza; oponer y rechazar toda clase de excepciones; interponer todos los re- 9
 cursos legales y recusar; asistir a audiencias verbales, juicios de la misma natura- 10
 leza y a exámenes periciales; poner y absolver posiciones; tachar, recusar, transar, 11
 arreglar, terminar arreglos, transigir y rescindir transacciones; cobrar y percibir en 12
 juicio o extrajudicialmente; dar recibos y cartas de pago; prorrogar y declinar de ju- 13
 risdicciones; prestar cauciones, juramentos estimatorios y decisorios, fianzas, arrai- 14
 gos y demás garantías; pedir embargos preventivos, definitivos e inhibiciones y 15
 sus cancelaciones o levantamientos, total o parcialmente, pedir la venta y remate 16
 de los bienes de los deudores de la Compañía; su quiebra o concurso civil y asistir 17
 a juntas de acreedores en juicios de esa misma naturaleza; aceptar, observar o de- 18
 saprobar concordatos y adjudicaciones de bienes; designar liquidadores y comi- 19
 sión de vigilancia; verificar u observar créditos y su graduación; reconocer obliga- 20
 ciones anteriores o posteriores a este mandato; conceder o aceptar esperas, qui- 21
 tas y bienes en pago; hacer consignaciones; constituir domicilios especiales y lega- 22
 les; exigir el cumplimiento de cualquier contrato formulando cargos por daños y per- 23
 juicios y demandando indemnizaciones e intereses; hacer protestos y protestas; in-
 tervenir en todas las instancias e incidentes, desistir y renunciar derechos, pedir in-





ACTUACION NOTARIAL

BA 09688209

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO

PABLO M. HORTIGUERA
NOTARIO



683

- 1 ventaríos, avalúos, inscripciones, rectificaciones, liquidaciones y particias y aprobar-
- 2 las o impugnarlas; estimar honorarios, pedir regulaciones y apelarlas; proponer y
- 3 nombrar toda clase de peritos, martilleros, tasadores, rematadores, escribanos y
- 4 demás funcionarios necesarios; producir toda clase de informaciones; iniciar juicios
- 5 de mensura, expropiación, amojonamiento y demás voluntarios; pedir desalojos y
- 6 lanzamientos; pedir términos ordinarios, extraordinarios y su ampliación; oponer e
- 7 interrumpir prescripciones o renunciar a las adquiridas; demandar el cobro de to-
- 8 das las sumas de dinero que por cualquier concepto se adeuden o se llegaren a a-
- 9 deudar a la Compañía, así como las provenientes de daños y perjuicios u otras
- 10 causales; formar parte de sociedades accidentales que se constituyan para la liqui-
- 11 dación de los bienes de los deudores; gestionar la reivindicación de los bienes de
- 12 los deudores, hacer mensuras, fijar límites y pagar deudas legítimas, someter las
- 13 cuestiones y diferencias al arbitraje de árbitros arbitradores, firmando las escrituras
- 14 de compromiso con o sin imposición de multas e intervenir ante las reparticiones
- 15 públicas nacionales, provinciales y municipales, empresas del Estado y demás ins-
- 16 tituciones públicas y privadas en todos los asuntos de su competencia, formulando
- 17 toda clase de peticiones, notificándose de las resoluciones recaídas e interponer
- 18 recursos; pedir el reconocimiento de letras, firmas, documentos, o el cotejo de los
- 19 mismos, proponiendo los indubitados, requerir medidas policiales y conservatorias;
- 20 pedir el nombramiento de administradores, curadores y tutores; exigir y prestar
- 21 rendiciones de cuentas, aprobándolas o impugnándolas, diligenciar exhortos, ofi-
- 22 cios o mandamientos; tomar posesión de bienes; ratificar, aclarar, rectificar, confir-
- 23 mar y registrar actos jurídicos o contratos; solicitar testimonios y constancias judi-
- 24 ciales, iniciar acciones para recuperar, asegurar y/o defender el derecho de propie-
- 25 dad de la Compañía y practicar todo acto, cuestión y diligencia que fuere condu-

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Herone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 75436

BAA09688209

cente a la representación judicial o extrajudicial de la Compañía. **LOS APODERA-** 1
DOS DEL GRUPO SEIS SON: Patricio Fabián Gianella (DNI 29.318.092). **GRU-** 2
PO SIETE: los requirientes **SUSTITUYEN PARCIALMENTE** el poder precedente- 3
mente transcrito en favor de las personas que se enumerarán, para que en nom- 4
bre y representación de **"MERCK, SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC"**, y ac- 5
tuando en forma separada, conjunta, alternativa o indistinta, realicen **LOS ACTOS** 6
QUE SE DETALLAN A CONTINUACIÓN: Celebrar todo tipo de contratos, Instru- 7
mentos y acuerdos, incluyendo: Pagarés, contratos de compra venta de bienes in- 8
muebles o muebles, incluyendo automotores, sea en carácter de comprador o de 9
vendedor; contratos de locación de obra, de bienes -muebles o inmuebles- o de 10
servicios, sea en carácter de locador o de locatario; contratos de comodato, como 11
comodante o como comodatario; contratos de suministro, de distribución y de fa- 12
bricación, todos ellos en el carácter que fuere menester; en todos los casos, con 13
facultades para negociar las condiciones en que los contratos habrán de celebrar- 14
se, incluyendo precios, vigencia y demás condiciones habituales o específicas de 15
cada caso, así como para firmar la documentación necesaria, aceptar ofertas, re- 16
solver, rescindir, modificar, renovar o prorrogar contratos vigentes; ceder o aceptar 17
cesiones totales o parciales de contratos, cobrar sumas adeudadas, dar o exigir re- 18
cibos y cartas de pago; exigir fianzas o depósitos y requerir de terceros el cumpli- 19
miento de obligaciones contractuales a su cargo y a favor de la poderdante, así 20
como actuar en nombre de la poderdante en la verificación y concreción del cum- 21
plimiento de tales obligaciones y la recepción de pagos que se le debieren, sean 22
éstos o no en dinero; todas dichas facultades *con la excepción de que* cuando los 23
mencionados contratos o acuerdos impliquen que la poderdante asumiera obliga- 24
ciones, en dinero o en especie, que debidamente valoradas excedieran los U\$S 35.





ACTUACION NOTARIAL

BAA09688210



694

PABLO M. HORTIGUERA

1 000 (treinta y cinco mil dólares) o su equivalente en Pesos, los mismos deberán
2 ser celebrados por uno de los apoderados mencionados en este apartado y una
3 cualquiera de las siguientes personas: Marcio Antonio Martins, de nacionalidad
4 brasilero, documento nacional de identidad número 94.429.345; o María Florencia
5 Scandale, de nacionalidad argentina, documento nacional de identidad número 21.
6 972.830; u Horacio Alberto Rosendo, de nacionalidad argentina, documento na-
7 cional de identidad número 16.280.526. Asimismo, los apoderados nombrados en
8 el presente GRUPO SIETE estarán facultados para realizar todos los actos que se
9 mencionan en los GRUPOS UNO, DOS, TRES, CUATRO y CINCO anteriores.
10 **LOS APODERADOS DEL GRUPO SIETE SON:** Guillermo Pedro Difillippo (DNI
11 17.449.032), Alfredo Wilkinson (DNI 17.469.100), Raúl Alberto Gatica (DNI 17.
12 254.297), Nicolás Nobile (DNI 18110682), Damián Lucas Ramírez (DNI
13 20250046), Pablo José Contí (DNI 22203904), María Eugenia Botteri Domecq
14 (DNI 23706821), Valeria Kyska (DNI 22823478), Carlos Esteban Caparros (DNI
15 10921328), Silvia Ileana Casado (DNI 10795175), Daniel Héctor Zuddio (DNI
16 12290009), Pablo Salvagni (DNI 21787459), Sandra Gabriela Piva (DNI
17 20205961), Silvina Andrea Rosignuolo (DNI 24446986), Ángel Mauro Sacramone
18 (DNI 21454066), Anibal Nestor Santucho (DNI 18044332), Sebastián Goldentul
19 (DNI 26949238), Florencia Claudia Marrone (DNI 25248495), Virginia Mazzobre
20 (DNI 23782291), Cecilia Beatriz Zelada (DNI 21923361). **APARTADO SEGUNDO:**
21 Se establece asimismo las siguientes limitaciones a la totalidad de las facultades o-
22 torgadas en los siete grupos : a) Los apoderados designados por medio de la pre-
23 sente no podrán sustituir, ni total ni parcialmente los poderes que por la misma se
24 otorgan; b) Los poderes continuarán vigentes hasta tanto sean revocados o has-

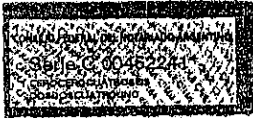
COLEGIO DE ESCRITORES PUBLICOS DE BUENOS AIRES
PABLO M. HORTIGUERA
10

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

1 dencia de Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc., por cualquier motivo que fuere,
 2 sea renuncia, despido causado o Incausado, o cualquiera otro, en cuyo caso el po-
 3 der otorgado al apoderado que dejare de ser empleado dejará inmediatamente de
 4 tener vigencia con respecto al mismo, manteniéndose la vigencia de los restantes
 5 poderes; c) Los mandatos que por el presente se confieren serán ejercidos en for-
 6 ma gratuita por los apoderados. Por último el autorizante hace constar: que en la
 7 presente escritura la abreviatura "DNI" refiere al Documento Nacional de Identidad,
 8 la abreviatura "LC" refiere a Libreta Cívica, y la abreviatura "LE" refiere a Libreta de
 9 Enrolamiento.- LEÍDA que fue, se ratifican y firman de conformidad, ante mí, doy
 10 fe.- Hay dos firmas. Ante mí: P.M. HORTIGUERA. Está mi sello. **CONCUERDA**
 11 con su matriz que pasó ante mí, Pablo María Hortiguera, Notario Titular del Regis-
 12 tro 33 de Vicente López, al folio 2485 protocolo año 2011, doy fe. Para **"MERCK**
 13 **SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC."** expido esta PRIMERA COPIA en catorce
 14 folios de Actuación Notarial números BAA nueve millones seiscientos ochenta y o-
 15 cho mil ciento noventa y siete al BAA nueve millones seiscientos ochenta y ocho
 16 mil doscientos diez, que firmo y sello en Vicente López, Provincia de Buenos Ai-
 17 res, a veintidos de Noviembre de dos mil once.- *Pablo María Hortiguera*

Y así.



[Handwritten signature]
 PABLO M. HORTIGUERA
 NOTARIO

[Handwritten signature]
 PABLO M. HORTIGUERA

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

COLEGIO DE LEGALIZACION
 NOT. MARIA LUZ GONZALEZ
 SAN ISIDRO 23 NOV 2011

COLEGIO DE LEGALIZACION
 LEGALIZACION
 PROVINCIAS DE BUENOS AIRES



FAA04676268



695

y

696

LEGALIZACIONES

Decreto - Ley 9020 (Artículos 117/118)

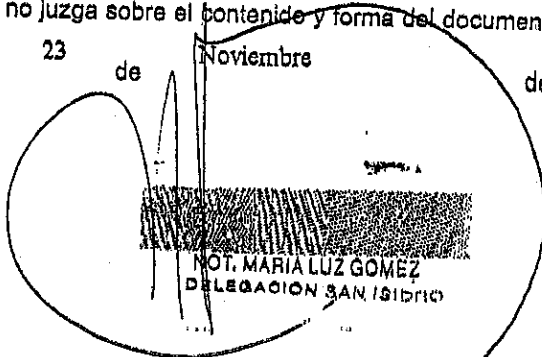
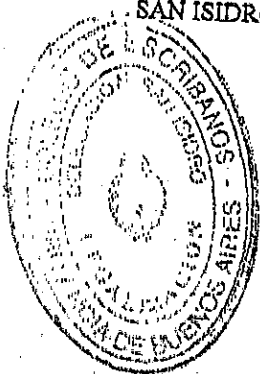
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES República Argentina,
en virtud de la facultad que le confiere la Ley Orgánica del Notariado, legaliza la firma y el sello
del notario D **HORTIGUERA PABLO MARIA**.

obrantes en el Documento N°

BAA 09688210

La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

SAN ISIDRO, 23 de Noviembre de 2011

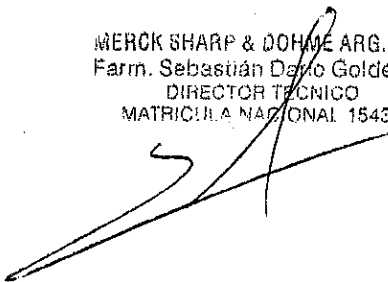


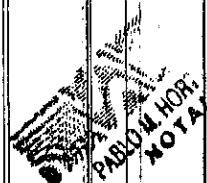
CERTIFICO QUE LA ATESTACION CORRESPONDIENTE A ESTA FOTOCOPIA SE
FORMALIZA EN EL FOLIO DE ACTUACION NOTARIAL N° EA007522646
VICENTE LOPEZ PCIA. BS. AS. 21-MARZO-2012



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián David Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436.





3

Ramiro



MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: *MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.*

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

: Test de reactividad biológica material elastomérico/plástico: aportar descripción del ensayo utilizado c/resultados. el mismo debe hacerse s/prod.terminado. de realizarlo en un tercero, convenio con el mismo.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

Condiciones a las que fue sometido el producto: Presentar datos actualizados de resultados estabilidad de suspensión celular y granel monovalente adsorbido

Frecuencia de valoración: Presentar datos actualizados de resultados estabilidad de suspensión celular y granel monovalente adsorbido

Productos de degradación y límites de detección: Presentar datos actualizados de resultados estabilidad de suspensión celular y granel monovalente adsorbido

Métodos de valoración específicos: Presentar datos actualizados de resultados estabilidad de suspensión celular y granel monovalente adsorbido



Número de lotes estudiados: Presentar datos actualizados de resultados estabilidad de suspensión celular y granel monovalente adsorbido

Productos biológicos: Falta Criterios de aceptación y rechazo reprocesos y Listado de Procedimientos operativos

DEPARTAMENTO DE GALENICA
Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]
De los Envases

FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON TEFLONADO Y
PRECINTO DE ALUMINIO:

Presentar ensayos fisicoquímicos realizados sobre el envase primario. Indicar tipo de vidrio del envase primario y aclarar en REM.

JERINGA DE VIDRIO TIPO I CON CIERRE ELASTOMERICO:

Idem anterior.

Lic. MARTA E SPINETTO
DIRECTORA
Instituto Nacional de Medicamentos

Firma y Sello

DIRECCION INAME

Buenos Aires, 9 de Agosto de 2013

Nombre de la/es persona/s
VILAS VALERIA
DNI 27.152.472

Estado civil

Fecha de nacimiento

Nombre del interesado *[Signature]*

DNI del interesado

12/08/13

Buenos Aires, 12 de Julio de 2013

[Handwritten signature]



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Buenos Aires, octubre de 2013

Señor
Administrador de la Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Dr. Carlos Chiale

S. / D.

Referencia: Para agregar al Expte. N° 1-47-346-13-4

PRODUCTO: Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus de papiloma humano

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), (Legajo N° 6.312), con domicilio real en Cazadores de Coquimbo 2857, 4to piso, Munro, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código B1605AZE, se dirige al Señor Administrador a los efectos de responder al corte de plazo realizado por la Dirección del INAME con fecha 09 de agosto de 2013.

A tal fin informamos a:

1) **Departamento de Farmacología:** El Test de reactividad biológica del material elastomérico se realizó según lo descripto por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) sección <88>. Las muestras de producto terminado analizadas cumplieron con dicho ensayo.

2) **Departamento de microbiología:** Se adjuntan datos actualizados de los estudios de estabilidad, según las siguientes tablas:

Tabla	Material	Lote	Condición
a)	Suspensión celular Tipo 6	2084752	-70 ± 10°C
	Suspensión celular Tipo 11	2081129	
	Suspensión celular Tipo 16	2083531	
	Suspensión celular Tipo 18	2087583	
b)	Granel monovalente Tipo 6	2085434	-2-8 °C
c)	Granel monovalente Tipo 6	2087097	
d)	Granel monovalente Tipo 6	2092662	
e)	Granel monovalente Tipo 11	2085860	
f)	Granel monovalente Tipo 11	2087095	
g)	Granel monovalente Tipo 11	2092663	
h)	Granel monovalente Tipo 16	2085432	
i)	Granel monovalente Tipo 16	2086710	
j)	Granel monovalente Tipo 16	2092059	
k)	Granel monovalente Tipo 18	2085433	
l)	Granel monovalente Tipo 18	2085437	
m)	Granel monovalente Tipo 18	2093109	
n)	Granel monovalente Tipo 6	2099996	
o)	Granel monovalente Tipo 11	2099413	
p)	Granel monovalente Tipo 16	2097784	
q)	Granel monovalente Tipo 18	2102337	

Ministerio de Salud
Departamento de Inmunología
16 OCT 2013
ENTRO

[Handwritten signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sabacido Di. No Goldenium
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15435

3
Romero



MESA DE ENTRADAS INAME

SECRETARÍA DE SALUD
INAME

Notifíquese al Laboratorio: *MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.*

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

: Test de reactividad biológica material elastomérico:se reitera, aportar protocolo completo de la técnica utilizada (solvente de extracción, condiciones, etc) c/resultados y convenio con el tercerista.(fs.608)

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

Condiciones a las que fue sometido el producto: La documentacion aportada en fecha 16/10/2013 y que aparece en pantalla no incluye la informacion solicitada en fecha 09/08/2013 (resultado estabilidad suspension celular y granel monovalente).

Medicamentos de preparación extemporánea: La documentacion aportada en fecha 16/10/2013 y que aparece en pantalla no incluye la informacion solicitada en fecha 09/08/2013 (resultado estabilidad suspension celular y granel monovalente).

Frecuencia de valoración: La documentacion aportada en fecha 16/10/2013 y que aparece en pantalla no incluye la informacion solicitada en fecha 09/08/2013 (resultado estabilidad suspension celular y granel monovalente).



Productos de degradación y límites de detección: La documentación aportada en fecha 16/10/2013 y que aparece en pantalla no incluye la información solicitada en fecha 09/08/2013 (resultado estabilidad suspensión celular y granel monovalente).

Métodos de valoración específicos: La documentación aportada en fecha 16/10/2013 y que aparece en pantalla no incluye la información solicitada en fecha 09/08/2013 (resultado estabilidad suspensión celular y granel monovalente).

Productos biológicos: La documentación aportada en fecha 16/10/2013 y que aparece en pantalla no incluye la información solicitada en fecha 09/08/2013 (criterios de aceptación y rechazo reprocesos y listado de SOP).

DEPARTAMENTO DE GALENICA

Forma Farmacéutica: SUSP ESTERIL [1]

De los Envases

**FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON TEFLONADO Y
PRECINTO DE ALUMINIO:**

Presentar ensayos fisicoquímicos realizados sobre el envase primario. Indicar tipo de vidrio del envase primario y aclarar en REM. Se reitera Noviembre 2013.

JERINGA DE VIDRIO TIPO I CON CIERRE ELASTOMERICO:

Idem anterior.



Farm. Rodolfo H. Mocchetto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos

Firma y Sello

DIRECCION INAME

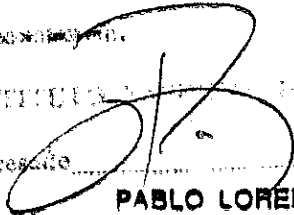
Buenos Aires, 13 de Enero de 2014

Comparece la/el señor/a

A efectos de notificarle del presente financiado de oportunidad los
actos para con...

INSTITUCIÓN DE CREDITO FINANCIERO

Firma del interesado



Fecha 21-1-14

DNI del interesado

PABLO LORENZO

26 348 438

Ramiro

701

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc

A.N.M.A.T.
Buenos Aires, enero de 2014
MESA DE ENTRADAS
06 FEB 2014
ENTRADA - SALIDA

Señor
Administrador de la Administración Nacional de
Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Dr. Carlos Chiale
S _____ / _____ D.

Referencia: Para agregar al Expte. N° 1-47-346-13-4

PRODUCTO: Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus de papiloma humano

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), (Legajo N° 6.312), con domicilio real en Cazadores de Coquimbo 2857, 4to piso, Munro, Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Código B1605AZE, se dirige al Señor Administrador a los efectos de responder al corte de plazo realizado por la Dirección del INAME con fecha 13 de enero de 2014.

A tal fin informamos a:

- 1) **Departamento de Farmacología:** El Test de reactividad biológica del material elastomérico se realizó según lo descripto por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) secciones <87>, y <88>. Se adjunta descripción de técnicas y resultados.
Los ensayos de reactividad biológica fueron realizados por el fabricante de los tapones elastoméricos (West), pero por políticas internas de confidencialidad Merck, y por el acuerdo en sí mismo, Merck no se encuentra habilitado para exhibir el convenio que firmado entre las partes.
- 2) **Departamento de microbiología:** Se adjuntan datos actualizados de los estudios de estabilidad de la suspensión celular y los graneles monovalentes.
- 3) **Productos Biológicos:** Se aclara que durante la manufactura y el control del producto no se realizan reprocesos, por lo que no existe un criterio de aceptación o rechazo de los mismos.

Asimismo, adjuntamos listado de SOPs

- 4) **Departamento de Galénica:** Tanto los frascos ampolla como las jeringas prellenadas son de vidrio tipo I. Los ensayos realizados son los descriptos en la Farmacopea Europea (EP), sección 3.2.1. para los envases de vidrio y, los descriptos en la EP, Sección 3.2.2. y USP <381> para los tapones. Adjuntamos el listado y resultados de los ensayos realizados.
Adjuntamos a la presente nuevo Formulario REM aclarando el tipo de envase primario y el nuevo Poder de representación de Merck Sharp & Dohme Corp. hacia Merck Sharp & Dohme (Argentina) (Inc). Asimismo, solicitamos el cambio de la Marca Comercial propuesta para el producto, la cual será: **SILGARD VPH**.

Se adjunta también copia de la nota emitida por la Dirección de INAME con fecha 13 de enero de 2014.

Sin otro particular, y a la espera de una respuesta favorable, lo saludamos con la mayor deferencia.

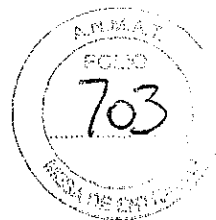
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Norone
Administrador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Test de reactividad biológica

Merck Sharp & Dohme Arg. Inc.
Jose Roberto
Abadiaz

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fernando Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Test de reactividad biológica, In Vitro (USP <87>)

El material elastomético que forma parte integrante del empaque primario del producto, fue analizado en cuanto a su reactividad biológica, In Vitro, conforme lo descripto en "*Biological reactivity tests, In Vitro / Elution test*", de la Farmacopea de los Estados Unidos <87>, (USP, por sus siglas en inglés).

TEST DE ELUCIÓN

El test está diseñado para evaluar los extractos de materiales poliméricos. El procedimiento permite la extracción de la muestra a temperaturas fisiológicas o no fisiológicas por intervalos variables. Es adecuada para materiales de alta densidad y para evaluar la dosis-respuesta.

Preparación del medio de cultivo: Preparar múltiples cultivos de L-929 (línea celular ATCC CLL1, NCTC clon 929), fibroblastos de mamífero en medio mínimo esencial suplementados con suero, con una densidad de 10^5 células por mL. Incubar los cultivos a 37 ± 1 °C en incubadora húmeda por no menos de 24 horas en atmósfera de dióxido de carbono 5 ± 1 % hasta obtener una monocapa con más de 80% de confluencia. Examinar al microscopio para asegurar la uniformidad.

Solvente de extracción: Cultivo de células de mamífero suplementado con suero.

Preparación de la muestra: Se seleccionan muestras de más de 1 mm de espesor (25 cm² de superficie total), y se las coloca en recipientes de vidrio tipo I con aproximadamente 70 mL de medio de extracción y se lo agita por 30 segundos, se escurre el medio y se repite el procedimiento.

Extraer por calentamiento por 24 horas en incubadora conteniendo dióxido de carbono 5 ± 1 %. Mantener la temperatura de extracción en 37 ± 1 °C, dado que temperaturas mayores pueden causar desnaturalización de las proteínas del suero.

Preparación del control positivo y negativo: Proceder de la misma forma que con las muestras.

Procedimiento:

Utilizar 2 mL de la suspensión celular y preparar monocapas de 35 mm en placas. Luego de la incubación, aspirar el medio de cultivo de la monocapa y reemplazarlo por los extractos de la muestra, control positivo y control negativo. Anallzar las muestras por duplicado. Incubar las muestras por 48 horas a 37 ± 1 °C en incubadora húmeda preferiblemente conteniendo dióxido de carbono 5 ± 1 %. Examinar cada cultivo al microscopio a las 48 horas.

Interpretación de resultados:

La reactividad biológica (degeneración celular y malformaciones) se describe y categoriza en una escala de 0 a 4 (Ver tabla). Medir las respuestas de los cultivos celulares de la muestra, control positivo y control negativo. El sistema es adecuado si la respuesta observada para el control negativo es grado 0 (sin reacción) y la respuesta del control positivo es al menos grado 3

Merek Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Morero
FARMACIA

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Gastón Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

(moderada). La muestra cumple con el test si la respuesta es no mayor que grado 2 (levemente reactiva). Repetir el test si no se puede confirmar que el sistema es adecuado.

Grados de reactividad para el test de elución		
Grado	Reactividad	Condiciones de los cultivos
0	Nula	Gránulos intracitoplasmáticos discretos, sin lisis celular
1	Escasa	Hasta 20% de las células son redondas, levemente agregadas, y sin gránulos intracitoplasmáticos; ocasionalmente hay células lisadas
2	Leve	Entre 20% y 50% de células redondas, provistas de gránulos intracitoplasmáticos; sin lisis celular extensiva y áreas libres entre células
3	Moderada	Entre 50% y 70% de células redondas o lisadas
4	Severa	Destrucción casi completa de las células

Test de reactividad biológica, In Vivo (USP <88>)

El material elastomérico que forma parte integrante del empaque primario del producto, fue analizado en cuanto a su reactividad biológica, In Vivo, conforme lo descrito en "*Biological reactivity tests, In Vivo / Biological Tests*", de la Farmacopea de los Estados Unidos <88>, (USP, por sus siglas en inglés), en función de ello se realizaron los siguientes ensayos:

- Test de inyección sistémica en solución salina y en aceite de algodón
- Test intracutaneo en solución salina y aceite de algodón

Preparación de las muestras:

Tanto el ensayo de inyección sistémica como el ensayo intracutaneo se deben realizar con el mismo extracto.

Se seleccionan muestras de más de 1 mm de espesor (25 cm² de superficie total), y se las coloca en recipientes de vidrio tipo I con aproximadamente 70 mL de agua para inyectables y se lo agita por 30 segundos, se escurre el agua y se repite el procedimiento.

Las muestras para ser extraídas con aceite de algodón son secadas en horno a menos de 50°C.

Preparación de los extractos:

Se coloca la muestra a ser evaluada en el recipiente de extracción y se agregan 20 mL del medio de extracción apropiado.

Repetir este procedimiento para cada medio de extracción. Además, preparar en paralelo un blanco de 20 mL con cada medio de extracción.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
JOSE WARDING
Administrador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. S.A. - Rta. Carlo Goldoni 14
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15498

Extraer por calentamiento en autoclave a 121 °C por 60 minutos, en horno a 70°C por 24 horas o a 50°C por 72 horas.

Enfriar a temperatura ambiente.

Agitar vigorosamente por varios minutos, dejar decantar, y utilizando técnica aséptica, trasvasar a un recipiente seco.

Almacenar a 20-30°C por 24 horas.

TEST DE INYECCION SISTEMICA

Este ensayo está diseñado para evaluar la respuesta sistémica a los extractos de materiales estudiados en ratones.

Animales utilizados:

Usar ratones albinos sanos de entre 17 y 23 g. Para cada grupo de ensayo utilizar animales de la misma fuente. Permitir alimentación y bebida.

Procedimiento:

Inyectar a cada uno de los 5 ratones de cada grupo la muestra o el blanco según el siguiente cuadro:

Extracto o blanco	Dosis/Kg	Vía
NaCl iny.	50 ml	IV
Acelte de algodón	50 ml	IP

IV = Intravenoso

IP = Intrapertoneal

Observar a los animales inmediatamente luego de la inyección, luego de 4 horas y por último a las 24, 48 y 72 horas.

Si durante la observación ninguno de los animales tratados con muestras muestra una reactividad biológica significativamente mayor que los blancos, la muestra cumple con el ensayo. Si dos animales o más mueren o si ocurre un comportamiento anormal, como convulsiones o postración, o si ocurre una pérdida de peso mayor a 2 gramos en tres o más ratones, la muestra no cumple con los requerimientos del ensayo.

Si cualquiera de los animales tratados con la muestra sólo leves signos de reactividad biológica y no más de un animal muestra síntomas graves de reactividad biológica o muere, repetir el ensayo utilizando grupos de 10 animales. En la repetición, ninguno de los animales tratados con la muestra debe mostrar reactividad biológica significativamente mayor que los animales del grupo blanco durante el período de observación.

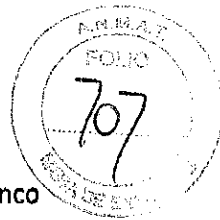
TEST INTRACUTANEO

Este ensayo está diseñado para evaluar la respuesta local a extractos de materiales estudiados en conejos o cobayos.

Animales utilizados:

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Néron
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Fernando Sebastián Darío Goldaniti
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15422



Determinar el promedio de los puntajes para eritema y edema para los sitios de muestra y blanco a cada intervalo de observación (24, 48 y 72 horas) para cada conejo o cobayo.

Luego de la medición a las 72 horas, se totalizan los puntajes para edema y eritema para cada muestra o blanco. Se dividen los totales por 12 (2 animales x 3 períodos de observación x 2 categorías de puntaje) para determinar el promedio general para cada muestra versus su correspondiente blanco.

Los requerimientos del ensayo se cumplen si la diferencia entre el puntaje promedio de la muestra y del blanco es 1.0 o menor. Si a cualquier período de observación la reacción promedio de la muestra es cuestionablemente mayor que la del blanco, repetir el ensayo utilizando 3 conejos o cobayos adicionales. Los requerimientos del ensayo se cumplen si la diferencia entre el puntaje promedio de la muestra o del blanco es 1.0 o menor.

Resultados:

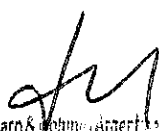
Test	Especificación	Resultados
Reactividad Biológica, In Vitro Test de elución (Medio mínimo esencial) (USP<87>)	La respuesta a la muestra no es mayor que Grado 2 (levemente reactiva)	Cumple
Reactividad Biológica, In Vivo, test de inyección sistémica en sol. Salina y aceite de algodón (USP<88>)	No hay respuesta significativamente mayor que con el blanco	Cumple
Reactividad Biológica, In Vivo, Test intracutaneo en sol. Salina y aceite de algodón (USP<88>)	El Score promedio es no mayor a 1	Cumple


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Aptoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. S. de la P. de Goldentul
LABORATORIO TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



Estabilidad actualizada de la suspensión celular y graneles monovalentes


Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A. Inc.
José Nerone
A/medicina


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Denis Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15433



Estabilidad de la suspensión celular y de los graneles

Tabla	Material	Lote	Condición	
a)	Suspensión celular Tipo 6	2084752	-70 ± 10°C	
	Suspensión celular Tipo 11	2081129		
	Suspensión celular Tipo 16	2083531		
	Suspensión celular Tipo 18	2087583		
b)	Granel monovalente Tipo 6	2085434	2-8 °C	
c)	Granel monovalente Tipo 6	2087097		
d)	Granel monovalente Tipo 6	2092662		
e)	Granel monovalente Tipo 11	2085860		
f)	Granel monovalente Tipo 11	2087095		
g)	Granel monovalente Tipo 11	2092663		
h)	Granel monovalente Tipo 16	2085432		
i)	Granel monovalente Tipo 16	2086710		
j)	Granel monovalente Tipo 16	2092059		
k)	Granel monovalente Tipo 18	2085433		
l)	Granel monovalente Tipo 18	2085437		
m)	Granel monovalente Tipo 18	2093109		
n)	Granel monovalente Tipo 6	2099996		23-27 °C
o)	Granel monovalente Tipo 11	2099413		
p)	Granel monovalente Tipo 16	2097784		
q)	Granel monovalente Tipo 18	2102337		

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
José Nerone
Abogado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Fern. S. ...
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15486

