

Le Ministre de l'Economie,  
Ch. PICQUE  
Le Ministre des Entreprises et Participations publiques,  
R. DAEMS

De Minister van Economie,  
Ch. PICQUE  
De Minister van Overheidsbedrijven en Participaties,  
R. DAEMS

F. 2001 — 1641 (F. 2001 — 483)

[C — 2001/14092]

**14 FEVRIER 2001. — Arrêté royal fixant les redevances auxquelles est soumise l'utilisation de services publics intéressant la navigation aérienne. — Errata**

Au *Moniteur belge* du 21 février 2001 (page 5103) et du 29 mars 2001 (page 10256) :

Dans l'arrêté royal du 14 février 2001 fixant les redevances auxquelles est soumise l'utilisation de services publics intéressant la navigation aérienne modifié par l'arrêté royal du 26 mars 2001, sont apportées les modifications suivantes :

1° dans l'article 2, § 1<sup>er</sup>, 8°, a), second et troisième tirets, les mots "l'article 16, § 6" sont remplacés par les mots "l'article 15, § 6";

2° dans l'article 10, § 1<sup>er</sup>, b) :

— les mots "la somme en francs" sont remplacés par les mots "la somme en EUR";

— la formule " $Bi = (2000 \times Zi) + 2000$ " est remplacée par la formule " $Bi = (50 \times Zi) + 50$ ";

— les mots "l'article 16, § 6" sont remplacés par les mots "l'article 15, § 6";

3° dans l'article 13, § 1<sup>er</sup>, les mots "l'article 16, § 6" sont remplacés par les mots "l'article 15, § 6";

4° dans l'article 14, § 1<sup>er</sup> :

- la formule

"15 EUR x  $\sqrt{\frac{5}{50}}$ " du texte français est  
remplacée par la formule suivante  
"15 EUR x  $\sqrt{\frac{Z}{50}}$ ";

— les mots "l'article 16, § 6" sont remplacés par les mots "l'article 15, § 6";

5° dans l'article 15, § 2, dernier alinéa, les mots "l'article 10" sont remplacés par les mots "l'article 11";

6° dans le tableau de l'annexe concernant l'article 10, la ligne suivante est insérée après la ligne du § 1<sup>er</sup>, b) :

formule	50	2000	formule
---------	----	------	---------

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,  
DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT

F. 2001 — 1642

[C — 2001/22364]

**19 AVRIL 2001. — Arrêté royal approuvant la version révisée de la monographie vaccin conjugué de *Haemophilus type b* de la 3<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée européenne**

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 4 juin 1969 portant approbation de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964;

Vu l'arrêté royal du 20 mai 1997 approuvant la Pharmacopée européenne, 3<sup>e</sup> édition;

Vu l'arrêté royal du 30 novembre 1998 approuvant le premier addendum à la 3<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1998";

Vu l'arrêté royal du 25 janvier 2000 approuvant le deuxième addendum à la 3<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 1999";

N. 2001 — 1641 (N. 2001 —)

[C — 2001/14092483]

**14 FEBRUARI 2001. — Koninklijk besluit tot vaststelling van de vergoedingen waaraan het gebruik van openbare diensten betreffende de luchtvaart is onderworpen. — Errata**

In het *Belgisch Staatsblad* van 21 februari 2001 (blz. 5103) en van 29 maart 2001 (blz. 10256) :

In het koninklijk besluit van 14 februari 2001 tot vaststelling van de vergoedingen waaraan het gebruik van openbare diensten betreffende de luchtvaart is onderworpen gewijzigd door het koninklijk besluit van 26 maart 2001, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° in artikel 2, § 1, 8°, a), tweede en derde streepje, worden de woorden "artikel 16, § 6" vervangen door de woorden "artikel 15, § 6";

2° in artikel 10, § 1, b) :

— worden de woorden "de som in frank" vervangen door de woorden "de som in EUR";

— wordt de formule " $Bi = (2000 \times Zi) + 2000$ " vervangen door de formule " $Bi = (50 \times Zi) + 50$ ";

— worden de woorden "art. 16, § 6" vervangen door de woorden "artikel 15, § 6";

3° in artikel 13, § 1, worden de woorden "art. 16, § 6" vervangen door de woorden "artikel 15, § 6";

4° in artikel 14, § 1 :

- wordt in de Franse tekst de formule

"15 EUR x  $\sqrt{\frac{5}{50}}$ " vervangen door de  
volgende formule "15 EUR x  $\sqrt{\frac{Z}{50}}$ ";

— worden de woorden "art. 16, § 6" vervangen door de woorden "artikel 15, § 6";

5° in artikel 15, § 2, laatste lid, worden de woorden "artikel 10" vervangen door de woorden "artikel 11";

6° in de tabel van de bijlage betreffende artikel 10 wordt, na de regel van § 1, b), de volgende regel ingelast :

MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN,  
VOLKSGEZONDHEID EN LEEFMILIEU

N. 2001 — 1642

[C — 2001/22364]

**19 APRIL 2001. — Koninklijk besluit tot goedkeuring van de herziene monografie *geconjugueerd haemophilus type b* vaccin van de 3de uitgave van de Europese farmacopée**

ALBERT II, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 4 juni 1969 houdende goedkeuring van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopée, opgemaakt te Straatsburg op 22 juli 1964;

Gelet op het koninklijk besluit van 20 mei 1997 tot goedkeuring van de Europese Farmacopée, 3de uitgave;

Gelet op het koninklijk besluit van 30 november 1998 tot goedkeuring van het eerste addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopée, getiteld "ADDENDUM 1998";

Gelet op het koninklijk besluit van 25 januari 2000 tot goedkeuring van het tweede addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopée, getiteld "ADDENDUM 1999";

Vu l'arrêté royal du 20 août 2000 approuvant le troisième addendum à la 3<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2000";

Vu l'arrêté royal du 18 janvier 2001 approuvant le quatrième addendum à la 3<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée européenne intitulé "ADDENDUM 2001";

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1<sup>er</sup>, remplacé par la loi du 9 août 1980 et modifié par les lois des 16 juin 1989, 4 juillet 1989 et 4 août 1996;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il convient en vertu de l'alinéa (b) de l'article 1<sup>er</sup> de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, de prendre sans retard les mesures nécessaires pour mettre au plus tôt en application les dispositions issues de la Résolution AP-CSP (00) 3 du Comité de Santé publique du Conseil de l'Europe (Accord partiel) afin de ne pas entraver la libre circulation des médicaments; que ces dispositions doivent être mises en application le 1<sup>er</sup> septembre 2000;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Protection de la Consommation, de la Santé Publique et de l'Environnement,

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1<sup>er</sup>.** La monographie révisée, *Vaccin conjugué de l'haemophilus type b* de la troisième édition de la Pharmacopée européenne, arrêtée par la Commission européenne de Pharmacopée, et reprise dans l'annexe I du présent arrêté, est approuvée et remplace la monographie correspondante précédemment publiée.

**Art. 2.** Le présent produit ses effets le 1<sup>er</sup> septembre 2000.

**Art. 3.** Notre Ministre de la Protection de la Consommation, de la Santé publique et de l'Environnement est chargée de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Châteauneuf-de-Grasse, le 19 avril 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,  
de la Santé publique et de l'Environnement,  
Mme M. AELVOET

Gelet op het koninklijk besluit van 20 augustus 2000 tot goedkeuring van het derde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 2000";

Gelet op het koninklijk besluit van 18 januari 2001 tot goedkeuring van het vierde addendum bij de 3de uitgave van de Europese Farmacopee, getiteld "ADDENDUM 2001";

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, vervangen door de wet van 9 augustus 1980 en gewijzigd bij de wetten van 16 juni 1989, 4 juli 1989 en 4 augustus 1996;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat krachtens alinea (b) van artikel 1 van de Overeenkomst inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee, onverwijld de nodige maatregelen dienen getroffen te worden om de beschikkingen die voortvloeien uit de Resolutie AP-CSP (00) 3 van het Volksgezondheidscomité van de Raad van Europa (Gedeeltelijk Akkoord) zo spoedig mogelijk toe te passen ten einde het vrije verkeer van geneesmiddelen niet te hinderen; dat deze beschikkingen van toepassing moeten gemaakt worden op 1 september 2000;

Op de voordracht van Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** De herziene monografie *Geconjugerd Haemophilus type B vaccin* van de derde uitgave van de Europese Farmacopee vastgelegd door de Europese Farmacopeecommissie, en opgenomen in bijlage I van dit besluit, is goedgekeurd en vervangt de overeenstemmende voordien gepubliceerde monografie.

**Art. 2.** Dit besluit heeft uitwerking met ingang van 1 september 2000.

**Art. 3.** Onze Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid en Leefmilieu is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Châteauneuf-de-Grasse, 19 april 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken,  
Volksgezondheid en Leefmilieu,  
Mevr. M. AELVOET

Annexe I. — Bijlage I

**VACCIN CONJUGUÉ DE L'HAEMOPHILUS TYPE B**  
*Vaccinum haemophilii stirpe b conjugatum*

**DÉFINITION**

Le vaccin conjugué de l'haemophilus type b est une préparation liquide ou cryodesséchée d'un polyside obtenu à partir d'une souche appropriée d'*Haemophilus influenzae* type b, couplé par liaison covalente à une protéine vectrice. Le polyside est du phosphate de polyribosylribitol, également appelé PRP, un copolymère linéaire constitué d'un enchaînement d'unités 3-β-D-ribofuranosyl-(1 → 1)-ribitol-5-phosphate [(C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>12</sub>P)<sub>n</sub>], de taille moléculaire définie. La protéine vectrice conjuguée au polyside est capable d'induire une réponse immunitaire des lymphocytes B, dépendante des lymphocytes T, vis-à-vis du polyside.

Le vaccin est conforme à la monographie *Vaccins pour usage humain (0153)*.

**PRODUCTION**

**DISPOSITIONS GÉNÉRALES**

Il doit avoir été établi que le procédé de production employé fournit de façon régulière un vaccin conjugué de l'haemophilus type b dont l'innocuité et le pouvoir immunogène pour l'homme sont satisfaisants. Le PRP et la protéine vectrice sont préparés selon un système de lot de semence.

Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisfait à l'essai de toxicité anormale des immunosérums et vaccins pour usage humain (2.6.9), s'il lui était appliqué.

Pendant les études de développement et chaque fois qu'il est nécessaire de revalider le procédé de production, il doit être démontré par un essai chez l'animal que le vaccin est capable d'induire de façon régulière une réponse immunitaire des lymphocytes B, dépendante des lymphocytes T.

La stabilité du lot final et des substances intermédiaires appropriées est évaluée au moyen d'un ou de plusieurs essais indicatifs. Les essais indicatifs de stabilité sont par exemple la détermination de la taille moléculaire, la détermination du PRP libre dans le conjugué et l'essai du pouvoir immunogène chez la souris. En fonction des résultats des essais de stabilité, des spécifications de libération des lots sont établies pour ces essais indicatifs de façon à démontrer que le vaccin sera satisfaisant à la fin de la période de validité.

## LOTS DE SEMENCE

Il est démontré que les lots de semence de *H. influenzae* type b sont exempts de contaminants par examen de frottis avec coloration de Gram et par l'inoculation sur des milieux appropriés. Plusieurs champs microscopiques sont observés à fort grossissement de façon à examiner au moins 10 000 organismes.

Le milieu utilisé pour préserver la viabilité de la souche, soit à l'état cryodesséché, soit congelée, ne contient aucune substance complexe d'origine animale.

Il est recommandé de caractériser le PRP produit au moyen du lot de semence, à l'aide de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33).

POLYOSIDE DE *H. INFLUENZAE* TYPE B (PRP)

*H. influenzae* type b est cultivé dans un milieu liquide ne contenant pas de polyosides de masse moléculaire élevée; si un ingrédient du milieu contient des substances de groupe sanguin, le procédé de fabrication doit être validé pour démontrer que, suite à l'étape de purification, de telles substances ne sont plus décelables. La pureté bactériologique de la culture est vérifiée par des méthodes appropriées. La culture peut ensuite être inactivée. Le PRP est séparé du milieu de culture et purifié par une méthode appropriée. Les substances volatiles, dont l'eau, contenues dans le polyoside purifié sont déterminées par une méthode appropriée telle que la thermogravimétrie (2.2.34); le résultat de la détermination sert à calculer le résultat de certains essais par rapport à la substance desséchée, selon les indications ci-après.

Seul un PRP satisfaisant aux exigences ci-après peut être utilisé pour la préparation du conjugué.

**Identification.** Le PRP est identifié par une méthode immunochimique (2.7.1) ou toute autre méthode appropriée, par exemple, la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (2.2.33).

**Distribution de taille moléculaire.** Le pourcentage de PRP élué avant une valeur donnée de  $K_D$  ou dans un intervalle donné de  $K_D$  est déterminé par chromatographie d'exclusion (2.2.30). Une valeur acceptable est établie pour chaque produit considéré et il doit être démontré que chaque lot de PRP est conforme à cette limite. Les limites appliquées aux produits actuellement approuvés, en utilisant la phase stationnaire indiquée, figurent à titre d'information dans le tableau 1219.-1. Dans les cas appropriés, la taille moléculaire est également déterminée après modification chimique du polyoside.

La chromatographie liquide (2.2.29) avec détection à angles multiples de dispersion de lumière laser peut également être utilisée pour déterminer la distribution de taille moléculaire.

Tableau 1219.-1. B *Caractéristiques des produits et spécifications du PRP et de la protéine vectrice dans les produits actuellement approuvés*

Vecteur			Polyoside d' <i>Haemophilus</i>		Conjugaison	
Type	Pureté	Quantité nominale par dose	Nature du PRP	Quantité nominale par dose	Méthode de liaison	Procédure
Anatoxine Diphtérique	> 1500 Lf par milligramme d'azote	18 µg	PRP de taille moléculaire réduite $K_D$ : 0,6-0,7 sur <i>Agarose réticulé pour chromatographie R</i>	25 µg	activation du PRP par le bromure de cyanogène	anatoxine diphtérique activée (D-AH <sup>+</sup> ), PRP activé au bromure de cyanogène
Anatoxine Tétanique	> 1500 Lf par milligramme d'azote	20 g	PRP ≥ 50 % ≤ $K_D$ : 0,30 sur <i>Agarose réticulé pour chromatographie R</i>	10 µg	carbodiimide	PRP activé par ADH (PRF-cov.-AH)+ anatoxine tétanique+ EDAC
Protéine Diphtérique CRM 197	> 90 % protéine diftéri-que	25 µg	PRP de taille moléculaire réduite Dp= 15-35 Ou 10-35	10 µg	amination réductrice (une étape) ou activation par le N-hydroxy-succimide	liaison directe du PRP au CRM 197 (activé par cyanoborohydrure)

Vecteur			Polyoside d'Haemophilus		Conjugaison	
Type	Pureté	Quantité nominale par dose	Nature du PRP	Quantité nominale par dose	Méthode de liaison	Procédure
Protéine de la membrane externe de méningocoque de groupe B (OMP)	Vésicules de la membrane protéique externe : $\leq 8\%$ de lipopolyoside	125 $\mu\text{g}$ ou 250 $\mu\text{g}$	PRP de taille moléculaire réduite $K_D < 0,6$ sur Agarose réticulé pour chromatographie R ou $M_w > 50 \times 10^3$	7,5 of 15 $\mu\text{g}$	liaison thioéther	activation du PRP par le CDI PRP-IM+BuA2+BrAc= PRP-BuA2-BrAc-OMP thioactivée

### Légende

ADH = dihydrazide d'acide adipique

BrAc= chlorure de bromoacétyle

BuA2 = butane-1,4-diamide

CDI= carbonyldiimidazole

Dp= degré de polymérisation

EDAC= 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)-carbodiimide

IM= imidazolium

$M_w$  = moyenne massique de la masse moléculaire

Une méthode validée de détermination du degré de polymérisation ou de la moyenne massique de la masse moléculaire et de la dispersion de la masse moléculaire peuvent être utilisées au lieu de la détermination de la distribution de taille moléculaire.

**Ribose** (2.5.31). Calculée par rapport à la substance desséchée, la teneur en ribose n'est pas inférieure à 32 pour cent.

**Phosphore** (2.5.18). Calculée par rapport à la substance desséchée, la teneur en phosphore est de 6,8 pour cent à 9,0 pour cent.

**Protéines** (2.5.16). Calculée par rapport à la substance desséchée, la teneur en protéines n'est pas supérieure à 1,0 pour cent. Utilisez une quantité de PRP suffisante pour permettre la détection des protéines à partir d'une concentration de 1 pour cent.

**Acides nucléiques** (2.5.17). Calculée par rapport à la substance desséchée, la teneur en acides nucléiques n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

**Endotoxines bactériennes** (2.6.14). La concentration limite en endotoxines est de 25 U.I. d'endotoxines par microgramme de PRP.

**Résidus de réactifs.** Dans les cas appropriés, des essais sont effectués pour déterminer les résidus des réactifs utilisés pendant l'inactivation et la purification. Une valeur acceptable est établie pour chaque réactif et pour chaque produit particulier et il est démontré que chaque lot de PRP est conforme à cette limite. Si les études de validation ont démontré l'élimination des résidus d'un réactif, l'essai sur le PRP peut être omis.

### PROTÉINE VECTRICE

La protéine vectrice est choisie de telle sorte que, une fois conjuguée avec le PRP, elle soit capable d'induire une réponse immunitaire des lymphocytes B, dépendante des lymphocytes T. Les protéines vectrices et les méthodes de couplage actuellement approuvées sont indiquées à titre d'information dans le tableau 1219.-1. Les protéines vectrices sont produites par culture de microorganismes appropriés. La pureté bactériologique de la culture est vérifiée. La culture peut être inactivée. La protéine vectrice est purifiée par une méthode appropriée.

Seule une protéine vectrice qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisée pour la préparation du conjugué.

**Identification.** La protéine vectrice est identifiée par une méthode immunochimique appropriée (2.7.1).

**Stérilité** (2.6.1). Utilisez pour chaque milieu 10 ml ou l'équivalent de 100 doses, en choisissant la quantité moindre.

**Anatoxine diphtérique.** L'anatoxine diphtérique est préparée selon les indications données dans la monographie *Vaccin diphtérique adsorbé (0443)* et satisfait aux exigences pour l'anatoxine purifiée en vrac.

**Anatoxine tétanique.** L'anatoxine tétanique est préparée selon les indications données dans la monographie *Vaccin tétanique adsorbé (0452)* et satisfait aux exigences pour l'anatoxine purifiée en vrac sauf que la pureté antigénique n'est pas inférieure à 1500 Lf par milligramme d'azote protéique.

**Protéine diphtérique CRM 197.** Contient au minimum 90 pour cent de protéine diphtérique CRM 197, déterminée par une méthode appropriée. Des essais appropriés sont effectués, pour la validation ou en routine, afin de démontrer que le produit n'est pas toxique.

**Complexe protéique de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* groupe B (OMP).** L'OMP satisfait aux essais suivants de lipopolyosides et de pyrogènes.

**Lipopolyosides.** L'OMP contient au maximum 8 pour cent de lipopolyosides, déterminés par une méthode appropriée.

**Pyrogènes** (2.6.8). Injectez à chaque lapin 0,25  $\mu\text{g}$  'OMP par kilogramme de masse corporelle.

*CONJUGUÉ EN VRAC*

Pour pouvoir être conjugué, le PRP subit une modification chimique; il est généralement partiellement dépolymérisé avant ou au cours de cette modification. Des groupes fonctionnels réactifs ou espaceurs peuvent être introduits dans la protéine vectrice ou le PRP avant l'obtention du conjugué. Afin de contrôler la régularité du procédé, le degré de dérivation est déterminé. Le conjugué est obtenu en couplant le PRP et la protéine vectrice par une liaison covalente. Il est soumis à un traitement de purification destiné à éliminer les réactifs résiduels, et le cas échéant, les groupes fonctionnels restés libres sont neutralisés en cours de fabrication au moyen d'agents masquants.

Seul un conjugué en vrac qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisé pour la préparation du vrac final. Une valeur acceptable est établie pour chaque essai et chaque produit particulier, et il doit être démontré que chaque lot de conjugué est conforme à ces limites. Pour certains des essais, les limites appliquées aux produits actuellement approuvés sont indiquées à titre d'information dans le tableau 1219.-2. Dans le cas d'un vaccin cryodesséché, certains essais peuvent être effectués sur le lot final et non sur le conjugué en vrac lorsque le procédé de cryodessiccation peut modifier le composé à déterminer.

**PRP.** La teneur en PRP est établie par une détermination du phosphore (2.5.18) ou du ribose (2.5.31) ou par un dosage immunochimique (2.7.1).

**Protéine.** La teneur en protéine est déterminée par une méthode chimique appropriée (par exemple, 2.5.16).

**Rapport des teneurs en PRP et protéines.** Déterminez le rapport par calcul.

**Distribution de taille moléculaire.** Le conjugué en vrac fait l'objet d'un essai de taille moléculaire effectué par chromatographie d'exclusion (2.2.30).

**PRP libre.** La détermination est effectuée après élimination du conjugué, par exemple, au moyen de chromatographie d'exclusion ou hydrophobe, par ultrafiltration ou d'autres procédés validés.

**Protéine vectrice libre.** Déterminez la teneur en protéine vectrice libre soit directement par une méthode appropriée soit par calcul à partir des résultats des autres essais. La teneur est comprise dans les limites approuvées pour le produit considéré.

**Groupes fonctionnels libres.** Le conjugué en vrac ne doit contenir aucun groupe fonctionnel n'ayant pas réagi, à moins qu'il n'ait été démontré lors de la validation du procédé que les groupes fonctionnels libres détectables à ce stade sont éliminés ensuite lors du procédé de fabrication (par exemple du fait de la brièveté de leur demi-vie).

**Réactifs résiduels.** L'élimination des réactifs résiduels, par exemple le cyanure, l'EDAC (éthyl-diméthylamino-propylcarbodiimide) et le phénol, est confirmée par des essais appropriés ou par une validation du procédé.

**Stérilité (2.6.1).** Utilisez pour chaque milieu 10 ml ou l'équivalent de 100 doses, en choisissant la quantité moindre.

Tableau 1219.-2.- Spécification des conjugués en vrac des produits actuellement approuvés

Essai	Protéine vectrice			
	Anatoxine diphtérique	Anatoxine tétanique	CRM 197	OMP
PRP libre	< 37 %	< 20 %	< 25 %	< 15 %
Protéine libre	< 4 %	< 1 %; dans les cas appropriés	< 1 % ou 2 % selon la méthode de liaison	Non applicable
Rapport PRP : protéine	1,25-1,8	0,30-0,55	0,3-0,7	0,05-0,1
Taille moléculaire (K <sub>D</sub> ) :				
Agarose réticulé pour chromatographie R	95 % < 0,75	60 % < 0,2	50 % 0,3-0,6	85 % < 0,3
agarose réticulé pour chromatographie R1	0,6-0,7	85 % < 0,5		

*VRAC FINAL*

Le conjugué en vrac est dilué à la concentration finale avec un diluant approprié. Un adjuvant, un conservateur anti-microbien et un stabilisant peuvent être ajoutés avant la dilution.

Seul un vrac final qui satisfait aux essais suivants peut être utilisé pour la préparation du lot final.

**Conservateur antimicrobien.** Dans les cas appropriés, déterminez la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode chimique ou physico-chimique appropriée. Cette teneur n'est pas inférieure à 85 pour cent ni supérieure à 115 pour cent de la teneur voulue.

**Stérilité (2.6.1).** Le vrac final satisfait à l'essai de stérilité. Utilisez 10 ml de vrac final pour chaque milieu.

*LOT FINAL*

Seul peut être libéré un lot final qui satisfait à chacune des exigences spécifiées ci-dessous sous « Identification » et « Essai ». Si l'essai de teneur en conservateur antimicrobien a été effectué sur le vaccin final en vrac, ils peuvent être omis sur le lot final.

**Détermination du pH (2.2.3).** Le pH du vaccin, reconstitué si nécessaire, se situe dans les limites approuvées pour le produit considéré.

**PRP libre.** La détermination est effectuée après élimination du conjugué, par exemple, au moyen de chromatographie d'échange d'anions, d'exclusion ou hydrophobe, par ultrafiltration ou d'autres procédés validés. La teneur en PRP libre n'est pas supérieure à celle approuvée pour le produit considéré.

## IDENTIFICATION

Le vaccin est identifié par une méthode immunochimique appropriée (2.7.1) pour le PRP.

## ESSAI

**Teneur en PRP.** La teneur en PRP est déterminée soit par un dosage du ribose (2.5.31) ou du phosphore (2.5.18), soit par une méthode immunochimique (2.7.1), soit par chromatographie liquide d'échange d'anions avec un détecteur ampérométrique à pulsations (2.2.29). Le vaccin contient au minimum 80 pour cent de la quantité de PRP indiquée sur l'étiquette.

**Aluminium.** Lorsque le vaccin à examiner est adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium, il satisfait à l'essai prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage humain (0153)*.

**Conservateur antimicrobien.** Dans les cas appropriés, déterminez la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode chimique ou physico-chimique appropriée. Cette teneur n'est pas inférieure à la valeur dont il a été établi qu'elle correspond au seuil d'efficacité ni supérieure à 115 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

**Teneur en eau (2.5.12).** Dans le cas de vaccins cryodesséchés, la teneur en eau n'est pas supérieure à 3,0 pour cent.

**Stérilité (2.6.1).** Le vaccin à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

**Pyrogènes (2.6.8).** Le vaccin à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez par kilogramme de masse corporelle de lapin une quantité de vaccin équivalente à : 1 µg de PRP si la protéine vectrice est l'anatoxine diphtérique ou la protéine diphtérique CRM 197; 0,1 µg de PRP si la protéine vectrice est l'anatoxine tétanique; 0,025 µg de PRP si la protéine vectrice est l'OMP.

## CONSERVATION

Voir *Vaccins pour usage humain (0153)*.

## ÉTIQUETAGE

Voir *Vaccins pour usage humain (0153)*.

L'étiquette indique :

- le nombre de microgrammes de PRP par dose humaine unitaire,
- la nature de la protéine vectrice et la quantité nominale par dose humaine unitaire.

**HAEMOPHILUS TYPE B VACCIN, GECONJUGEERD**  
*Vaccinum haemophili stirpe b conjugatum*

## DEFINITIE

Het geconjugeerd Haemophilus type b vaccin is een vloeibaar of gevriesdroogd preparaat van een polysaccharide bekomen vertrekkende van de geschikte stam van *Haemophilus influenzae* type b gebonden met een covalente binding aan een dragereiwit. De polysaccharide is het polyribosylribitolfosfaat, ook genoemd PRF, een lineaire co-polymer, opgebouwd uit 3-β-D-ribofuranosyl- (1 → 1) ribitol-5-fosfaat [(C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>12</sub>P)<sub>n</sub>] B eenheden, met een vastgestelde moleculaire grootte. Het dragereiwit verbonden aan de polysaccharide is in staat een immuunrespons te induceren van de B-lymfocyten, afhankelijk van de T-lymfocyten, ten opzichte van de polysaccharide.

Het vaccin voldoet aan de monografie *Vaccins voor humaan gebruik (0153)*.

## PRODUCTIE

## ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

De productie van de PFR en het dragereiwit is gesteund op een zaaivirussysteem, waarvan is aangetoond dat het op een constante manier een geconjugeerd haemophilus type B vaccin oplevert met een aanvaardbare immunogene activiteit en veiligheid voor de mens.

De productiemethode wordt gevalideerd om aan te tonen dat het product, indien onderzocht, zou voldoen aan het onderzoek op abnormale toxiciteit van immuunsera en vaccins voor humaan gebruik (2.6.9).

Tijdens de ontwikkelingsstudies en elke keer het nodig is de productiemethode te hervalideren moet er worden aangetoond met een onderzoek op dieren dat het vaccin in staat is om op regelmatige wijze een immuunrespons van de B-lymfocyten, afhankelijk van de T-lymfocyten, te induceren.

De stabiliteit van de eindpartij en de relevante intermediaire stoffen wordt geëvalueerd met behulp van een of meerdere indicatieve onderzoeken. De indicatieve stabiliteitonderzoeken zijn bijvoorbeeld de bepaling van de grootte van de molecuul, de bepaling van vrij PRF in het conjugaat en het onderzoek op immunogeen vermogen bij de muis. In functie van de resultaten van het onderzoek op de stabiliteit worden de specificaties voor de vrijgave van de partijen vastgelegd voor deze indicatieve onderzoeken om aan te tonen dat het vaccin bevredigend zal zijn aan het eind van de geldigheidstermijn.

## ZAAIVIRUSSEN

Er is aangetoond dat de zaaivirussen van *H. influenzae* type B vrij zijn van contaminanten via onderzoek van een uitstrijkje met gramkleuring en via enting op geschikte milieus.

Verschillende microscopische velden worden onderzocht bij hoge vergroting zodat ten minste 10 000 organismen worden onderzocht.

Het milieu gebruikt voor het behoud van de leefbaarheid van de stam, hetzij in gevriesdroogde of vervroren vorm, bevat geen enkele complexe stof van dierlijke oorsprong.

Het is aanbevolen dat PRF, geproduceerd met behulp van een viruszaaisysteem, wordt gekarakteriseerd met behulp van kern magnetische resonantie (2.2.33).

POLYSACCHARIDE VAN *H. INFLUENZAE* TYPE B (PRF)

*H. influenzae* type b wordt gekweekt in een vloeibaar milieu dat geen polysacchariden bevat met hoge molecuulmassa; indien een bestanddeel van het milieu bloedbestanddelen bevat moet de productiemethode worden gevalideerd om aan te tonen dat na de zuiveringsstap deze niet meer detecteerbaar zijn. De bacteriologische zuiverheid van de cultuur wordt nagegaan met geschikte methoden. De cultuur kan vervolgens worden geïnactiveerd. De PRF wordt gescheiden van het cultuurmilieu en gezuiverd met een geschikte methode. De vluchtige bestanddelen, waaronder water, vervat in de gezuiverde polysaccharide worden bepaald met een geschikte methode zoals thermogravimetrie (2.2.34). Het resultaat van de bepaling wordt gebruikt om de resultaten te berekenen van sommige onderzoeken ten opzichte van de gedroogde stof volgens de hieronder beschreven aanduidingen.

Enkel PRF dat beantwoordt aan de hierna volgende vereisten mag worden gebruikt bij de bereiding van het conjugaat.

**Identificatie.** PRF wordt geïdentificeerd met behulp van een immunochemische methode (2.7.1) of een andere geschikte methode, bijvoorbeeld <sup>1</sup>H kernmagnetische resonantiespectrometrie (2.2.33).

**Verdeling van de moleculaire grootte.** Het percentage PRF geëluëerd vóór een bepaalde  $K_D$ -waarde en binnen een gegeven  $K_D$ -interval wordt bepaald met exclusiechromatografie (2.2.30). Een aanvaardbare waarde voor elk overwogen product wordt vastgesteld en er moet worden aangetoond dat elke partij PRF voldoet aan deze limiet. Limieten voor recent goedgekeurde producten, die gebruik maken van de aangeduide stationaire fasen worden ter informatie weergegeven in tabel 1219.-1. Waar van toepassing wordt de grootte van de moleculen eveneens gedetermineerd na chemische wijziging van de polysaccharide.

Vloeistofchromatografie (2.2.29) met detectie onder meerdere hoeken van de dispersie van laserlicht kan eveneens worden gebruikt voor de bepaling van de verdeling van de moleculaire grootte.

Tabel 1219.-1. B Kenmerken van producten en specificaties van PRF en dragereiwit in momenteel goedgekeurde producten.

Vector		Haemophilus polysaccharide		Conjugatie		
Type	Zuiverheid	Nominale hoeveelheid per dosis	Aard van PRF	Nominale hoeveelheid per dosis	Koppelings-Methode	Procedure
Difterie-anatoxine	> 1500 Lf per milligram stikstof	18 µg	PRF met gereduceerde moleculaire grootte $K_D$ : 0,6-0,7 op agarose, dwarsgebonden, voor chromatografie R	25 µg	activering van PRF door broomcyaan	geactiveerd difterieanatoxine (D-AH <sup>+</sup> ), PRF geactiveerd met broomcyaan
Tetanos anatoxine	> 1500 Lf per milligram stikstof	20 µg	PRF $\geq 50\%$ $\leq K_D$ : 0,30 op agarose, dwarsgebonden, voor chromatografie R	10 µg	carbodiimide	PRF geactiveerd met ADH (PRF-cov.-AH) + tetanosanatoxine +EDAC
Difterie-eiwit CRM 197	> 90 % difterie-proteïne	25 µg	PRF met gereduceerde moleculaire grootte $D_p = 15-35$ of $10-35$	10 µg	reductieve aminering (een stap) of activatie door N-hydroxy succimide	directe binding van PRF aan CRM 197 (geactiveerd door cyaanboorhydride)
Eiwit van het externe meningokokmembraan van groep B (OMP)	blaasjes van het externe eiwitmembraan: $\leq 8\%$ lipopolysaccharide	125 µg of 250 µg	PRF met gereduceerde moleculaire grootte $K_D < 0,6$ op agarose, dwarsgebonden, voor chromatografie R of $M_w > 50 \times 10^3$	7,5 of 15 µg	thioetherbinding	PRF activering door het CDI PRF-IM+BuA2 +BrAc= PRP-BuA2-BrAc-geactiveerd OMP

## Legende

ADH = adipinezuurdihydrazide

BrAc = broomacetylchloride

BuA2 = butaan-1,4-diamide

CDI = carbonyldiimidazool

$D_p$  = polymerisatiegraad

EDAC = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide

IM = imidazool

$M_w$  = gemiddelde molecuulmassa

Een gevalideerde bepalingmethode van de polymerisatiegraad of de het gewogen gemiddelde van de molecuulmassa en de spreiding van de molecuul massa kunnen worden gebruikt in plaats van de bepaling van de distributie van moleculaire grootte.

**Ribose** (2.5.31). Niet minder dan 32 procent berekend op de gedroogde stof.

**Fosfor** (2.5.18). Berekend op de gedroogde stof bedraagt het gehalte niet minder dan 6,8 procent en niet meer dan 9,0 procent.

**Eiwitten** (2.5.16). Het gehalte aan eiwitten is niet hoger dan 1,0 procent berekend op de gedroogde stof. Gebruik een voldoende hoeveelheid PRF om de detectie van de eiwitten toe te laten vanaf een concentratie van 1 procent of hoger.

**Nucleïnezuren** (2.5.17). Het gehalte is niet hoger dan 1,0 procent, berekend op de gedroogde stof.

**Bacteriële endotoxinen** (2.6.14). De limietconcentratie bedraagt 25 IE. endotoxinen per microgram PRF.

**Residuele reagentia.** Waar van toepassing worden onderzoeken uitgevoerd voor het bepalen van residuele reagentia die worden gebruikt tijdens de inactivering en de zuivering. Er wordt een aanvaardbare limiet vastgelegd voor elk reagens en voor elk beschouwd product en er wordt aangetoond dat elke partij PRF voldoet aan deze limieten. Indien validatie de verwijdering van de residuele reagentia heeft aangetoond, kan het onderzoek op PRF worden weggelaten.

#### *DRAGEREIWIT.*

Het dragereiwit wordt zodanig gekozen dat eenmaal geconjugeerd met de PRF dit in staat zou zijn een immuunrespons te induceren van de B-lymfocyten, afhankelijk van de T-lymfocyten. De huidig goedgekeurde dragereiwitten en koppelingmethoden zijn ter informatie opgenomen in tabel 1219.-1. De dragereiwitten worden geproduceerd vanaf een geschikte micro-organismencultuur. De bacteriologische zuiverheid van de cultuur wordt nagegaan. De cultuur kan worden geïnactiveerd. Het dragereiwit wordt gezuiverd met een geschikte methode.

Enkel het dragereiwit dat voldoet aan de hieronder beschreven onderzoeken kan worden gebruikt voor de bereiding van het conjugaat.

**Identificatie.** Het dragereiwit wordt geïdentificeerd met behulp van een geschikte immunochemische methode (2.7.1).

**Steriliteit** (2.6.1). Gebruik voor elk milieu 10 ml of het equivalent van 100 dosissen waarbij men de kleinste hoeveelheid kiest.

**Difterie B anatoxine.** Het difterie B anatoxine wordt bereid volgens de aanduidingen gegeven in de monografie *Geadsorbeerd difterievaccin (0443)* en voldoet aan de vereisten voor het gezuiverde anatoxine in bulk.

**Tetanus B anatoxine.** Het tetanus B anatoxine wordt bereid volgens de aanduidingen gegeven in de monografie *Tetanusvaccin, geadsorbeerd (0452)* en voldoet aan de vereisten voor het gezuiverde anatoxine in bulk behalve wanneer de antigeenzuiverheid niet lager is dan 1500 Lf per milligram eiwitstikstof.

**Difterie - eiwit CRM 197.** Bevat niet minder dan 90 procent difterie - eiwit CRM 197, bepaald met behulp van een geschikte methode. Er worden voor de validatie of in routine geschikte onderzoeken uitgevoerd om aan te tonen dat het product niet toxisch is.

**Proteïnecomplex van de buitenste membraan van *Neisseria meningitidis* groep B (OMP).** OMP voldoet aan de volgende onderzoeken op lipopolysacchariden en pyrogenen.

*Lipopolysacchariden.* OMP bevat niet meer dan 8 procent lipopolysacchariden, bepaald met een geschikte methode.

*Pyrogenen* (2.6.8.). Spuit in bij elk konijn 0,25 µg OMP per kilogram lichaamsgewicht

#### *CONJUGAAT IN BULK*

Om te kunnen worden geconjugeerd ondergaat PRF een chemische wijziging.; het wordt over het algemeen gedeeltelijk gedepolymeriseerd voor of tijdens deze wijziging. Reactieve functionele groepen of spacers kunnen worden ingebracht in het dragereiwit of PRF vóór het bekomen van het conjugaat. Teneinde de regelmatigheid van het proces te controleren wordt de derivatiegraad bepaald. Het conjugaat wordt bekomen door PRF en het dragereiwit te verbinden met een covalente binding. Het wordt onderworpen aan een zuivering om de residuele reagentia te elimineren en wanneer van toepassing worden de resterende vrije functionele groepen geneutraliseerd tijdens de fabricatie met behulp van maskerende agentia.

Enkel een conjugaat in bulk dat voldoet aan de hierna vermelde onderzoeken mag worden gebruikt voor de bereiding van de uiteindelijke bulk. Een aanvaardbare waarde wordt vastgelegd voor elk onderzoek en elk beschouwd product en er moet worden aangetoond dat elke partij conjugaat conform is met deze limieten. Limieten toegepast op momenteel goedgekeurde producten voor sommige van deze onderzoeken worden ter informatie opgesomd in tabel 1219.-2. Voor gevriesdroogde vaccins kunnen sommige onderzoeken worden uitgevoerd op de eindpartij en niet op het conjugaat aangezien het vriesdroogproces de te bepalen component kan wijzigen.



Tabel 1219.-2.- Specificaties van conjugaten in bulk van momenteel goedgekeurde producten

Onderzoek	Dragereiwit			
	Difterie-anatoxine	Tetanus-anatoxine	CRM 197	OMP
Vrij PRF	< 37 %	< 20 %	< 25 %	< 15 %
Vrij eiwit	< 4 %	< 1 % indien van toepassing	< 1 % of 2 % volgens de bindingsmethode	niet van toepassing
Verhouding PRF : eiwit	1,25 – 1,8	0,30 – 0,55	0,3 – 0,7	0,05 – 0,1
Moleculaire grootte ( $K_D$ ) :				
agarose, dwarsgebonden, voor chromatografie R	95 % < 0,75	60 % < 0,2	50 % 0,3 — 0,6	85 % < 0,3
agarose, dwarsgebonden, voor chromatografie R1	0,6 – 0,7	85 % < 0,5		

**PRF** : Het gehalte PRF wordt bepaald met behulp van een fosforbepaling (2.5.18), ribose (2.5.31) of een immunochemische gehaltesbepaling (2.7.1).

**Eiwit**. Het eiwitgehalte wordt bepaald met een geschikte chemische methode (vb., 2.5.16).

**Verhouding van het gehalte PRF en het eiwit** : Bereken de verhouding.

**Verdeling van de moleculaire grootte** : het conjugaat wordt onderworpen aan een onderzoek op de verdeling van de moleculaire grootte via exclusiechromatografie (2.2.30).

**Vrij PRF** : De bepaling wordt uitgevoerd na de eliminering van het conjugaat vb. met behulp van anionuitwisselings-exclusie of hydrofobe chromatografie, ultrafiltratie of andere gevalideerde processen.

**Vrij dragereiwit**. Bepaal het gehalte aan vrij dragereiwit hetzij direct, met behulp van een geschikte methode, hetzij via berekening vertrekkende van de resultaten van andere onderzoeken. Het gehalte voldoet aan de limieten die goedgekeurd zijn voor het beschouwde product.

**Vrije functionele groepen**. Het conjugaat in bulk bevat geen detecteerbare vrije functionele groepen, tenzij validatie van het proces heeft aangetoond dat de vrije functionele groepen die op dit stadium detecteerbaar zijn, worden verwijderd tijdens het fabricageproces (vb. door de korte halflevensduur).

**Residuele reagentia**. De verwijdering van de residuele reagentia, vb. cyanide, EDAC (ethyl-dimethylaminopropylcarbodiimide) en het fenol wordt bevestigd via geschikte onderzoeken of via gevalideerde processen.

**Steriliteit (2.6.1)**. Gebruik voor elk milieu 10 ml of het equivalent van 100 doses waarbij men de kleinste hoeveelheid kiest.

#### VACCIN IN BULK

Het conjugaat in bulk wordt verdund tot de uiteindelijke concentratie met een geschikt verdunningsmiddel. Een additief, een anti-microbieel bewaarmiddel en een stabilisator kunnen worden toegevoegd voor de verdunning.

Enkel een vaccin in bulk dat voldoet aan de volgende onderzoeken mag worden gebruikt voor de bereiding van de eindpartij.

**Anti-microbieel bewaarmiddel**. Bepaal indien toepasselijk het gehalte aan microbieel bewaarmiddel met een geschikte chemische of fysisch-chemische methode. Het gehalte bedraagt niet minder dan 85 procent en niet meer dan 115 procent van het vermelde gehalte.

**Steriliteit (2.6.1)**. Het vaccin in bulk voldoet aan het onderzoek op steriliteit. Gebruik 10 ml vaccin in bulk voor elk milieu.

#### EINDPARTIJ

Enkel de eindpartij die voldoet aan alle onderzoeken hier beschreven onder « Identificatie » en « Onderzoek », mag vrijgegeven worden. Indien het gehalte aan anti-microbieel bewaarmiddel uitgevoerd is geweest op het eindvaccin in bulk moet deze niet worden uitgevoerd op de eindpartij.

**pH (2.2.3)**. De pH van het vaccin, gereconstitueerd indien nodig, bevindt zich binnen de limieten goedgekeurd voor het beschouwde product.

**Vrij PRF**. De bepaling wordt uitgevoerd na de verwijdering van het conjugaat vb. met behulp van ionuitwisseling exclusie of hydrofobe chromatografie, ultrafiltratie of andere gevalideerde processen. Het gehalte aan vrij PRF is niet hoger dan deze die goedgekeurd is voor het beschouwde product.

## IDENTIFICATIE :

Het vaccin wordt geïdentificeerd met een voor het PRF geschikte immunochemische methode (2.7.1).

## ONDERZOEK :

**Gehalte aan PRF** : Het gehalte aan PRF wordt bepaald, hetzij via een gehaltesbepaling van ribose (2.5.31) of van fosfor (2.5.18), hetzij via een immunochemische methode (2.7.1), hetzij via ionuitwisseling vloeistofchromatografie met ampèrometrische pulsatie-detector (2.2.29). Het vaccin bevat niet minder dan 80 procent van de op het etiket aangegeven PRF waarde.

**Aluminium**. Wanneer het te onderzoeken vaccin wordt geadsorbeerd op aluminiumhydroxide voldoet dit aan het voorgeschreven onderzoek in de monografie « *Vaccins voor humaan gebruik* » (0153).

**Anti-microbieel bewaarmiddel**. Bepaal indien toepasselijk het gehalte aan anti-microbieel bewaarmiddel met een geschikte chemische of fysisch-chemische methode. Het gehalte bedraagt niet minder dan de waarde waarvan is aangetoond dat zij efficiënt is en niet meer bedraagt dan 115 procent van het op het etiket vermelde gehalte.

**Watergehalte** (2.5.3). Voor gevriesdroogde vaccins gedraagt het watergehalte niet meer dan 3,0 procent.

**Steriliteit** (2.6.1.). Het vaccin voldoet aan het onderzoek op steriliteit

**Pyrogenen** (2.6.8). Het vaccin voldoet aan het onderzoek op pyrogenen. Spuit in bij elk konijn per kilogram lichaamsgewicht een hoeveelheid vaccin equivalent met 1 µg PRF voor difterieanatoxine of difterieanatoxine CRM 1974, 0,1 µg PRF wanneer het dragereiwit tetanusanatoxine is, en 0,025 µg PRF indien OMP het dragereiwit is.

## BEWARING

Zie *Vaccins voor humaan gebruik* (0153)

## ETIKETTERING :

Zie *Vaccins voor humaan gebruik* (0153)

Het etiket geeft aan :

Het aantal microgram PRF per humane eenheidsdosis,

De aard van het dragereiwit en de nominale hoeveelheid per humane eenheidsdosis.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 19 avril 2001.

ALBERT

Par le Roi :

La Ministre de la Protection de la Consommation,  
de la Santé publique et de l'Environnement,

Mme M. AELVOET

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 19 april 2001.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Consumentenzaken, Volksgezondheid  
en Leefmilieu,

Mevr. M. AELVOET

## MINISTÈRE DE LA DÉFENSE NATIONALE

F. 2001 — 1643

[S - C - 2001/07159]

**29 AVRIL 2001. — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 26 septembre 1997 fixant le cadre organique du Ministère de la Défense nationale**

ALBERT II, Roi des Belges,  
A tous, présents et à venir, Salut.

Vu l'article 107, alinéa 2, de la Constitution;

Vu l'arrêté royal du 26 septembre 1997 fixant le cadre organique du Ministère de la Défense nationale, modifié par l'arrêté royal du 27 avril 1999;

Vu les avis de l'Inspecteur des Finances, donné les 26 janvier 2000 et 21 mars 2000;

Vu l'avis motivé du 23 mars 2000 émis par le Comité supérieur de concertation correspondant au Comité de Secteur XIV pour le Ministère de la Défense nationale;

Vu l'accord de Notre Ministre du Budget donné le 4 janvier 2001;

## MINISTERIE VAN LANDSVERDEDIGING

N. 2001 — 1643

[S - C - 2001/07159]

**29 APRIL 2001. — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 26 september 1997 tot vaststelling van de personeelsformatie van het Ministerie van Landsverdediging**

ALBERT II, Koning der Belgen,  
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op artikel 107, tweede lid, van de Grondwet;

Gelet op het koninklijk besluit van 26 september 1997 tot vaststelling van de personeelsformatie van het Ministerie van Landsverdediging, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 27 april 1999;

Gelet op de adviezen van de Inspecteur van Financiën, gegeven op 26 januari 2000 en 21 maart 2000;

Gelet op het gemotiveerde advies van 23 maart 2000 uitgebracht door het Hoog Overlegcomité overeenstemmend met het Sectorcomité XIV voor het Ministerie van Landsverdediging;

Gelet op de akkoordbevinding van Onze Minister van Begroting gegeven op 4 januari 2001;