

Wissen, Expertise und regulative Politik: Das Beispiel der Arzneimittelkontrolle

Jürgen Feick

1 Arzneimittelkontrolle – Die Regulierung von Risiken

Arzneimittel zählen zu den am stärksten regulierten Produkten. Vom Forschungs- und Entwicklungsprozeß über das Vermarktungsrecht und die Vermarktungsbedingungen bis hin zur Preisbildung, Verschreibung und Finanzierung von Medikamenten sind Organisationen, Personen, Produktions- und Verteilungsprozesse von staatlichen Interventionen betroffen. Diese Regulierungen kann man grob in zwei Kategorien unterteilen: Zum einen geht es um die Abwehr von produktbezogenen Risiken und die Sicherstellung der Produktqualität und -wirksamkeit¹ (unter anderem Überwachung klinischer Prüfungen, Zulassung zur Vermarktung, Überwachung vermarkteter Arzneimittel), zum anderen um ökonomische und sozialpolitische Interventionen (Preise, Vertrieb, Finanzierung, Erstattung, usw.).

Im Folgenden steht die Regulierung des Marktzugangs² im Mittelpunkt. Dabei wird ein spezifischer Zusammenhang überspitzt herausgestellt – der zwischen Wissen, dessen Entwicklung und Verankerung, und den sozialen beziehungsweise politischen Regelungsformen, mit denen auf die mit Arzneimitteln verbundenen therapeutischen Hoffnungen, Gefahren und Risiken reagiert worden ist. Die grundlegende These lautet: Die traditionelle Wissensfundierung und spätere Verwissenschaftlichung sowie die frühzeitige Übertragung der auf Heilmittel bezogenen Regelungen in die Verantwor-

-
- 1 Beides kann man ebenfalls als Regulierung von Produktrisiken verstehen, insofern mangelhafte Qualität oder Unwirksamkeit im Endeffekt Risiken für die Patienten darstellen.
 - 2 Das Pendant hierzu ist die Überwachung bereits vermarkteter Arzneimittel und die regulative Entscheidung über deren Marktverbleib beziehungsweise die Spezifizierung von Bedingungen für denselben. Dieser eigenständige Regelungsbereich unterliegt den gleichen Zielkriterien und ähnlichen regulativen Entscheidungsstrukturen wie der Zulassungsprozeß.

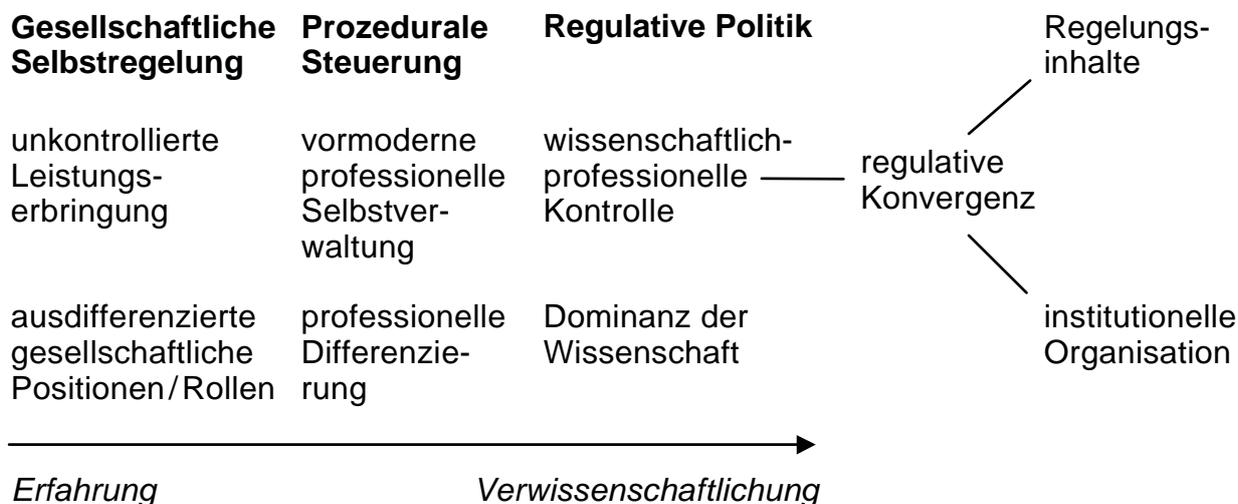
tung von »Experten« haben eine weitgehende Abschottung und Depolitisierung der regulativen Entscheidungsprozesse in diesem Regelungsbereich gefördert und länderübergreifende Konvergenzen unterstützt, die sich auf die Inhalte der Regelungen wie auch deren institutionelle Verankerung beziehen. Der auf rationales Problemlösungsverhalten hin orientierte Entscheidungsstil in der modernen Arzneimittelkontrolle hat darüber hinaus die transnationale regulative Koordination und Kooperation erleichtert oder sogar erst ermöglicht.

1.1 Arzneimittel – Ein regulativer Ausnahmebereich?

Seit den sechziger/siebziger Jahren unterliegt dieser Regelungsbereich in allen hochentwickelten Staaten den drei Zielkriterien Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit und ist durch den Einsatz überwiegend klassisch-regulativer Interventionsinstrumente³ geprägt. Nach der Contergankatastrophe von 1961/62 hat er seine heute gültige, umfassende Systematik erhalten. Die Arzneimittelkontrolle unterscheidet sich charakteristisch von anderen, ebenfalls der Kategorie der sogenannten »new social regulation« (Vogel 1981) zugerechneten regulativen Interventionen, wie etwa Umweltschutzmaßnahmen oder Chemikalienkontrolle. Bei letzteren handelt es sich um Reaktionen auf vergleichsweise neue wahrgenommene Gefahren und Risiken. Für deren Definition mangelte es zunächst ebenso an einer zuverlässigen Wissensbasis wie für die Erarbeitung von Handlungsalternativen. Mit Arzneimittelrisiken dagegen beschäftigen sich die Menschen oder vielmehr darauf spezialisierte Personengruppen seit Jahrtausenden. Hier geht es in der Regulierung um die Primärfunktionen und -dysfunktionen dieses Produkts – anders etwa als bei den möglichen toxischen Nebenwirkungen eines Holz-anstrichs. Entsprechend hat sich im Laufe der Zeit ein Wissensfundus herausgebildet, auf dem die jeweiligen Problemdefinitionen und Regulierungen aufbauen konnten. Es handelt sich also um einen »alten« Gegenstandsbe-
reich, in dem Wissensbasis und Regelungsformen im Bezug zueinander allmählich entwickelt wurden.

3 Unter regulativen Policy-Instrumenten wird jener Interventionstypus verstanden, bei dem absolute oder bedingte Verbote beziehungsweise Gebote im Vordergrund stehen. Genehmigungsvorbehalte wie im Falle der Arzneimittelzulassung gehören hierzu. Zu einer systematischen Diskussion von Interventionstypologien siehe König/Dose (1993); einen umfassenden Überblick über die Regulierungsliteratur im allgemeinen geben Baldwin/Cave (1999).

Abbildung 1 Verwissenschaftlichung und regulative Konvergenz



Vielleicht macht dies verständlich, warum bei aller Komplexität der Regelungsmaterie den im System Agierenden dieses kaum als undurchdringlich und unübersichtlich erscheint. Auch die Internationalisierung der betreffenden Regelungssysteme hat nicht zu einer »Unübersichtlichkeit« geführt, die den Blick auf abgrenzbare nationale und supranationale Policy-Akteure versperren würde. Jedenfalls sind diese als wahrnehmbare Zurechnungsgrößen nicht in dem Sinne abhanden gekommen, daß politische Steuerungstheorie, zumindest eine bereichsbezogene, obsolet werden müßte (Mayntz 1998: 19).

Auch die nationale Handlungsfähigkeit ist durch die Internationalisierung der zugrunde liegenden ökonomischen Beziehungen nicht abhanden gekommen. Zwar ist eine zunehmende Beschränkung der nationalen Problemlösungskompetenz zu beobachten, die aber nicht zu verwechseln ist mit »Beschränkungen der nationalen Problemlösungsfähigkeit« (Scharpf 1998: 122). Die nationale Steuerungskompetenz im Sinne isolierten Handelns wurde weitgehend im Konsens reduziert. Gleichzeitig sind die nationalen Akteure in die neuen supra- und internationalen Kooperationsformen so integriert, daß sie nicht nur identifizierbar, sondern – in unterschiedlichem Maße zwar – auch einflußreich bleiben. Die nationale Handlungsfähigkeit in Regelungsfeldern der öffentlichen Gesundheit und des Gesundheitswesens unterliegt autonomieschonenden Sonderbedingungen im Rahmen von GATT/WTO beziehungsweise innerhalb der EU (Scharpf 1998: 127f.). Darüber hinaus ist in der Arzneimittelkontrolle die Gefahr gering, daß die Internationalisierung zu einem regulativen »race to the bottom« führt. Neben den genannten institutionellen Absicherungen nationaler Autonomie, die im Falle

von Gesundheitsgefahren zur Absperrung nationaler Märkte und Gesundheitssysteme befugt, spricht der in allen entwickelten Industriestaaten hohe Sicherheitsanspruch der Öffentlichkeit gegen eine Vernachlässigung von Sicherheitsstandards. Politische Legitimitätseinbußen und für betroffene Unternehmen empfindliche Markteinbußen würden drohen.

1.2 Arzneimittelkontrolle: Organisation und Wissen als Rationalisierungsmittel

Die Risikokontrolle bei Arzneimitteln, so wie sie sich im Laufe der Jahrhunderte und dann im 20. Jahrhundert beschleunigt entwickelt hat, kann in idealtypischer Weise als ein Beispiel für die zunehmende Rationalisierung einer Regelung im Hinblick auf ihren eigentlichen Zweck betrachtet werden. Bei dieser Rationalisierung spielten die Ausweitung der Wissensbasis in diesem Regelungsbereich, die traditionelle professionelle Verantwortlichkeit und die aus beidem entspringenden inhaltlichen und organisatorischen Konsequenzen eine wichtige Rolle.

Die Vorstellung von der Rationalisierung in der Moderne kann auf zwei Entwicklungen bezogen werden: Auf die Herausbildung rationaler Organisationsformen, die die Aufgabenerfüllung auf der Basis fachlicher Kompetenz und objektiver Fallbearbeitung ermöglichen,⁴ und auf die zumindest teilweise Entzauberung der Vorstellungswelt durch die intersubjektiv kontrollierbares Wissen produzierende Wissenschaft. Dieses Wissen kann als notwendige Bedingung einer zweckrationalen Aufgabenerfüllung durch die ebenfalls benötigte rationale Organisation betrachtet werden.

Die hier eingenommene Rationalitätsperspektive beschränkt sich auf funktionale Aufgabenerfüllung und bezieht die Zweck- oder Zielsetzung nicht mit ein. Die Grenzen selbst einer so reduzierten Strategie der Rationalisierung konkreter Entscheidungsprozesse dürfen nicht unterschätzt werden (vgl. hierzu Luhmann 1964a, 1964b). Dies vorausgesetzt, läßt sich in der Arzneimittelregulierung eine sukzessive Verwirklichung der beiden Rationalisierungsprinzipien behaupten. Wenn Jacoby von der »Bürokratisierung der Welt« spricht, dann verweist er auf die immer engere Verknüpfung »zwischen Management und Verwaltung« im Zuge »der Ausweitung und Vertiefung staatlicher Interventionen in der Wirtschaft« (Jacoby 1969: 291). Die-

4 Siehe Weber (1972: 8. Abschnitt, §§ 1–3), Bendix (1964: 291–298, 321–327).

ses Sich-aufeinander-Beziehen regulierender und regulierter Organisationen im Interventionskontext betrifft die Herstellung organisatorisch-prozeduraler Kompatibilitäten und auch das beiderseits notwendige, gemeinsame Wissensreservoir, das entweder intern aufgebaut oder von außen zugeführt werden muß, um den Anforderungen der Regulierungs- und Kontrollprozesse zu genügen. Schluchter verweist – sich auf Etzioni berufend – darauf, daß Weber Amts- und Sachautorität nicht getrennt und angenommen habe, »die Hierarchie der Macht und die Hierarchie des Wissens« fielen in der rationalen Verwaltung zusammen (Schluchter 1972: 148). Von dieser Einheit könne angesichts gestiegener Kompliziertheit der Regulierungsgegenstände und Komplexität der Interdependenzen nicht mehr ausgegangen werden: »Je radikaler sich die Industriegesellschaft wandelt und dabei immer mehr Organisationen mit dem Problem einer flexiblen externen und internen Umweltanpassung konfrontiert« seien, um so mehr seien »Professionalisierung und professionelle Autorität« gefragt. Und: »der ›Logik‹ der Sachautorität« entspreche es, »daß sie Anerkennungsmotive über den Inhalt von Problemlösungen« erzeuge (Schluchter 1972: 147f.). Bürokratisierung im Sinne rationaler, die Amtsautorität einschließende Organisations- und Verfahrensgestaltung und Professionalisierung im Sinne einer Verwissenschaftlichung des regulativen Entscheidungsprozesses gehen hier Hand in Hand und erzeugen im »Zusammenspiel erst die bei zunehmender Rationalisierung auch für Organisationen notwendige Komplexität« (Schluchter 1972: 174).

In Regelungsfeldern wie denen der Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln geht es in der regulativen Entscheidungsvorbereitung um die Abschätzung der Risiken – wie auch der Wahrscheinlichkeit positiver Wirkungen – in Zukunft beabsichtigter (Zulassungsantrag) oder bereits praktizierter (Überwachung) medikamentöser Therapien. Diese Abschätzungen im Sinne eines wissenschaftlich fundierten »risk assessment« stellen die Wissensbasis für die regulativen Entscheidungen im Sinne eines »risk management« dar (Breyer 1993). Im Arzneimittelbereich gibt es im Gegensatz zu den neueren Regelungsproblemen die bereits erwähnte Tradition der Wissensgenerierung und -sammlung. Das »risk assessment« kann deshalb auf bestehenden Wissensbasen – einschließlich Verfahren der Wissensgenerierung und -aufbereitung – aufbauen, unabhängig davon, wie unzureichend diese im nachhinein erscheinen mögen. Die relative »Reife« auf der kognitiven Seite des regulativen Prozesses wird ergänzt durch eine ebenfalls relativ lange Erfahrung im »risk management«. Diese bezieht sich auf den wertenden Umgang mit den kognitiven Elementen der Entscheidungsvorbereitung. Sie ist aber gleichzeitig gegenwärtig in den regulativen und institutionellen

Vorkehrungen gegenüber der im Moment der Entscheidung nicht weiter reduzierbaren kognitiven Unsicherheit.⁵

Im Zuge dieser regulativen Rationalisierung hat sich die Risikokontrolle bei Arzneimitteln als ein Entscheidungsbereich herausgebildet, in dem die Problemlösungsperspektive gegenüber der Regelung von Verteilungskonflikten im weiteren Sinne immer mehr in den Vordergrund gerückt ist.⁶ Die weitgehende Konzentration auf Sachprobleme – unbeschadet von in die Entscheidungsprozesse einfließenden normativen Orientierungen –, mit ihrer Suche nach »Problemlösungswissen« (Mayntz 1999: 31f.) führt dazu, daß die regulativen Implementationsprozesse im Prinzip stärker durch Diskurse um richtige Entscheidungen als durch Verhandlungen oder andere Formen der Auseinandersetzung um Verteilungsfragen geprägt sind.

2 Professionalisierung und Verwissenschaftlichung: Die Entwicklung der Risikoregulierung bei Arzneimitteln

2.1 Von sozialer Kontrolle zu prozeduraler Politik

Ohne im Detail die Geschichte der Heilkunde darstellen zu können, soll in groben Zügen ein Entwicklungsmuster herausgearbeitet werden, das zu den jeweils geltenden Regulierungen in Relation gesetzt werden kann.⁷ Der Zugang zu Heilmitteln und ihrer Anwendung unterliegt seit Jahrtausenden speziellen sozialen Regelungen. Schon früh waren spezifische Personenkreise für die Auswahl, Herstellung und Verabreichung zuständig. Zunächst ging es dabei um kultisch-religiöse Handlungen von »Priester-Medizinmännern« als »professionellen« Akteuren. Die benutzten Heilmittel dienten dem Heiler als Brücke zwischen den Kranken und einer Geister-/Götterwelt, über die der »Priesterarzt« das gestörte Gleichgewicht wiederherzustellen ver-

5 Zu den politischen Folgen kognitiver Unsicherheit siehe Mayntz (1999). Vorschläge zu deren institutionellen Bewältigung unterbreitet Breyer (1993).

6 Zur Unterscheidung zwischen problemlösungs- oder sachorientierten und verteilungsorientierten Entscheidungssituationen und ihrer Konsequenz für Interaktionsstile siehe Scharpf (1997a: 10–15, 126–135).

7 Zur Pharmazie- und Heilmittelgeschichte vgl. Schmitz (1998), Ridder (1990), Beyerlein (1991).

suchte. Es ist anzunehmen, daß auch in diese Formen der Heilmittelverwendung kuratives Erfahrungswissen eingegangen ist und sukzessive erweitert wurde (Schmitz 1998). In diesem frühen historischen Stadium lassen sich folgende sachlich-inhaltlichen und institutionellen Leistungs-, Regelungs- oder Kontrollstrukturen ausmachen:

- *Inhaltlich-substantiell*: Regulative Einschränkungen der zu verwendenden Heilmittel sind nicht erkennbar.
- *Institutionell* ist hier eine Ausdifferenzierung von »Funktionsträgern« durchaus im Sinne von Experten festzustellen, bei denen das notwendige Wissen und entsprechende Fertigkeiten vermutet werden. Es ist gerade der Mangel an verallgemeinerungsfähigem Wissen, der diese sozial definierten Regelungsstrukturen stützt.

Diese Konstellation bildete lange Zeit das Grundmuster der Heilmittelversorgung und ihrer sozialen Kontrolle, auch wenn im Laufe der Jahrhunderte zum einen das systematisierte Erfahrungswissen über Heilmittel zunimmt und zum anderen die Ausdifferenzierung von Heilberufen voranschreitet. Mit der Bildung medizinischer Schulen um Ärztepersönlichkeiten herum entstehen Wissensinstitutionen, in denen auch im Hinblick auf Heilmittel und deren therapeutische Anwendung mehr oder weniger systematisierte Wissensbestände entstehen. Der Wissenszuwachs im medizinischen wie auch in dem diesem zunächst untergeordneten Heilmittelbereich findet seinen Niederschlag in sogenannten Arzneibüchern, Sammlungen von Arzneimittelrezepturen und deren Anwendungsspektrum. Sie dienen Lehrzwecken im medizinischen Studium, finden in zunächst rudimentären Formen der Berufsausbildung von Apothekern Anwendung und bieten alltägliche professionelle Informationshilfen. Die Inhalte dieser Sammlungen sind keinesfalls standardisiert, sondern variieren mit dem Rezepturen sammelnden Arzt und dessen therapeutischen Präferenzen. Gleichwohl gibt es Arzneibücher, die Modellcharakter annehmen. Diese werden schließlich im mittelalterlichen Europa zur Grundlage von in der Regel lokal oder regional begrenzten Medizinal- und Apothekenordnungen, die ihren Ausgang in Italien und Südfrankreich nehmen, um dann auch auf Süddeutschland auszustrahlen (Schmitz 1998: 375ff., 383).

Spätestens mit diesen Ordnungen beginnt die *politische Regulierung* in dem Sinne, daß politische Institutionen den Rechtsrahmen festlegen, innerhalb dessen die Professionen der Heilkunde ihre Tätigkeit ausführen dürfen. Vor allem Landes- und Residenzstädte, in denen Universitäten mit entsprechender fachlicher Ausrichtung angesiedelt sind, entwickeln diese Ordnun-

gen. Sie basieren insbesondere auf Fortschritten des medizinischen Wissensstandes (Schmitz 1998: 525), bewegen sich jedoch sachlich-inhaltlich auf einem rudimentären, das heißt nur wenige Aspekte und diese auch nur wenig detailliert berücksichtigenden, Niveau.

Bei aller regionalen Variation lassen sich *inhaltlich-substantiell* zumeist folgende Punkte finden:

- professionelle Zugangsschranken für die Zulassung von Apothekern (Nachweis spezifischer Kenntnisse, Fähigkeiten und charakterlicher Merkmale);
- Substitutionsverbot, das heißt strikte Bindung des Apothekers an die ärztliche Verordnung;
- Verpflichtung des Apothekers oder dispensierenden Arztes auf die Rezepturen in dem jeweils vorgeschriebenen Arzneibuch;
- Verbot von Fälschungen und Verfälschungen;
- Lagerungsvorschriften für die Inhaltsstoffe;
- Deklarationspflichten;
- spezielle Verfügungen bei Giften.

Institutionell wird die Überwachungs- und Kontrollfunktion an die Profession(-en) delegiert:

- Überprüfung der Zulassungsfähigkeit von Apothekern und Inspektion von Apotheken durch dafür bestimmte Vertreter der Ärzteschaft (nur selten mit Implementationsvorschriften etwa zur Häufigkeit von Inspektionen).

Was zunächst in Form gesellschaftlicher Selbstregelung kontrolliert wurde, wird nun in Gesellschaften mit ausdifferenziertem politischen System zu einer Form *der prozeduralen Regulierung*. Die Überwachung von Apotheken und Apothekern wird der in der sozialen Hierarchie höher stehenden Profession der Ärzte übertragen (Schmitz 1998: 500). Deren Kontrolltätigkeit ist inhaltlich und prozedural nur wenig vorstrukturiert, die Ermessensspielräume sind groß. Aber es existieren, entsprechend dem Wissensstand (Arzneibücher), gewisse inhaltliche Vorgaben. Nur in seltenen Fällen übernehmen in dieser frühen Zeit staatliche Inspektoren Kontrollaufgaben, etwa als Beschauer von Arzneimittelinhaltsstoffen an wichtigen Warenumschlagsplätzen. Gründe für diese Staatsferne können im geringen Differenzierungs- und fachlichen Rationalisierungsgrad staatlicher Institutionen gesehen werden. Die in diesen noch nicht verankerte Expertise liegt alleine bei den heilberuflichen Professionen – zunächst der Ärzteschaft und den »Ärzteapothekern«.

2.2 Voraussetzungen der modernen Interventionsstrategie

Bevor auf die Strukturen der in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts dominierenden regulativen Politikprogramme eingegangen wird, seien kurz drei wichtige Phänomene für die Entwicklung, Produktion und Verbreitung von Arzneimitteln hervorgehoben: Die Verwissenschaftlichung, Industrialisierung und Internationalisierung. Sie sind für die Ausformung der modernen Risikoregulierung sowie für die Qualitäts- und Wirksamkeitskontrolle von konstitutiver Bedeutung.

Verwissenschaftlichung

Im Gefolge der neuzeitlichen wissenschaftlichen Revolution tritt die Bedeutung des vormodernen Erfahrungswissens zurück. Mit der auf systematischer Beobachtung und gegebenenfalls experimenteller Datengewinnung aufbauenden Analyse verändert sich das Wissen produzierende Umfeld und der kognitive Gehalt der Medizin und Pharmazie im 18. Jahrhundert grundlegend. Dieser Wandel des Wissenskanons beeinflusst sowohl das Selbstverständnis der dieses neue Wissen produzierenden Wissenschaftler als auch deren Verhältnis zu den es nutzenden Professionen (Beyerlein 1991: 16ff.). Die Pharmazie, »Ende des 18. Jahrhunderts noch fest in der Medizin verwurzelt« (Beyerlein 1991: 30), schafft sich durch Anlehnung an die naturwissenschaftliche Chemie in der Pharmakologie eine eigene wissenschaftliche Basis. Die Verwissenschaftlichung der Chemie, Pharmazie und Medizin mit ihren disziplinären Ausdifferenzierungen und methodisch-analytischen Fortschritten treibt eine auf Kausalvorstellungen basierende und auf therapeutische Wirkungen abzielende chemisch-synthetische Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln voran. Im 20. Jahrhundert führen neue epidemiologische Methoden zu einer Ergänzung des experimentell gewonnenen Wissens speziell über die Wirkungen und Nebenwirkungen medikamentöser Therapien. Die substantiellen, methodisch-analytischen und technologischen Fortschritte schlagen sich zunächst in der Entwicklung, Produktion und therapeutischen Anwendung von Medikamenten nieder. Sie bilden aber gleichzeitig die kognitive Basis für spätere, mit Zeitverzögerung ins Leben gerufene neue Formen der Arzneimittelregulierung. Kognitiv sind die Interventionsgrundlagen des »science-based regulatory state« (Lundgreen 1986) jedenfalls durch die Entdeckungen der modernen Wissenschaft gelegt worden und finden schließlich im »modern regulatory process for drugs« ihren Niederschlag (Kaufer 1990: 155).

Industrialisierung

Die etwa Ende des 19. Jahrhunderts einsetzende industrielle Massenproduktion von Fertigarzneimitteln für regionale, nationale und zunehmend internationale Märkte ändert die regulative Ausgangslage fundamental. Die mit der Vermarktung und Anwendung von Arzneimitteln verbundenen Risiken dehnen sich räumlich und quantitativ aus. Gemessen an der enormen Zunahme des Risikopotentials waren die industrielle Fertigarzneimittelproduktion und deren Vertrieb regulatives Brachland – im Vergleich jedenfalls zur Regulierung der Apotheken und der dort vorgenommenen Zubereitung von Einzelrezepturen. Mit der Industrialisierung verändern sich Problemlage und Ansatzpunkte der Regulierung entscheidend. Die Zulassung und strikte Kontrolle von individuell in der Apotheke hergestellten Medikamenten ist unpraktikabel. Sie ergibt erst einen Sinn mit der Massenproduktion identischer, lagerbarer Arzneimittel. Es dauert allerdings Jahrzehnte, bis die Hindernisse gegen eine solche produktbezogene Regulierung der Industrie aus dem Weg geräumt sind.⁸

Internationalisierung

Internationalisierungsprozesse spielen im Medizinal- und Arzneimittelwesen schon seit vielen Jahrhunderten eine wichtige Rolle. Das gilt für die Erweiterung und Verbreitung der Wissensbasis, für die Herstellung und den Handel mit pharmazeutischen Produkten wie auch für die Kommunikation von Interventionsmodellen. Allerdings nehmen die räumliche Ausdehnung, das quantitative Ausmaß und die Geschwindigkeit dieser Internationalisierungsprozesse im 20. Jahrhundert erheblich zu. Der sich stetig ausweitende internationale Handel mit pharmazeutischen Produkten spielt eine besondere Rolle. Mit der Massenware »Fertigarzneimittel« werden auch die Risiken exportiert. In ihren gravierendsten Formen erzeugen Arzneimittelkatastrophen, die mediale Aufmerksamkeit hervorrufen, politischen Handlungsdruck für Gesetzgeber und regulierende Institutionen. Die Entstehung und konkrete Ausgestaltung der modernen Interventionsmodelle zur Kontrolle der Arzneimittelsicherheit, die insbesondere nach dem Zweiten Weltkrieg dis-

8 Vgl. für die verschiedenen wirtschaftlichen und politischen Widerstände in Großbritannien, den USA, Deutschland und Frankreich Abraham (1995: Kapitel 2), Murswiek (1983: 245–293, 385–437) sowie Hancher (1990).

kutiert und umgesetzt worden sind, ist ohne den internationalen Austausch zwischen Gesetzgebern und Regulierungsinstitutionen nicht zu verstehen.⁹

2.3 Die moderne Arzneimittelkontrolle: Regelungsanlässe, regulative Interventionsprogramme und regulativer Entscheidungsprozeß

Anlässe: Problemsituationen und »agenda setting«

Die Geschichte der Produktion, Verbreitung und Anwendung von Heilmitteln ist begleitet von der Sorge um die Qualität, Sicherheit beziehungsweise Gefährlichkeit und die Wirksamkeit von Arzneimitteln. Fälschungen, Betrug und Quacksalberei stehen immer wieder im Mittelpunkt der Kritik. Diese wird in erster Linie von Ärzten, aber auch von Apothekern geäußert, um auf schwarze Schafe aufmerksam zu machen, denen es an fachlicher Qualifikation mangelt oder deren Gewinnsucht die professionellen Pflichten dominiert (vgl. Beyerlein 1991: 19–23). Den Ausschlag in der öffentlichen Diskussion geben jedoch die nationalen und internationalen sogenannten Arzneimittelkatastrophen im 20. Jahrhundert, Folgen nicht zuletzt der industriellen Massenproduktion von Fertigarzneimitteln und der Ausweitung des Handels. National beschränkt bleiben zunächst die Sulfonamid-Katastrophe 1937 in den USA oder die Stalinon-Affäre 1953 in Frankreich, über nationale Grenzen hinaus reicht die sogenannte Contergan (Thalidomid)-Katastrophe von 1961/62, welche insbesondere in Deutschland und Großbritannien zur Mißbildung von Föten führt. Sie ruft über die direkt betroffenen Länder hinaus politische Reaktionen hervor. Diese Arzneimittel-Katastrophen und der den öffentlichen Reaktionen entspringende politische Druck ebnet der modernen Arzneimittelregulierung den Weg, indem sie einerseits die Lücken bestehender Regelungssysteme offenlegen und andererseits auf der Basis des vorhandenen Wissensbestandes Regelungsalternativen nahelegen. Beides ist dem erweiterten Wissensreservoir geschuldet, welches vergleichsweise abgesicherte Problemanalysen erlaubt, Ursache-Wirkung-Zusammenhänge offenlegt und Zustand-Folgen-Ketten kalkulierbar macht. Mit dem Wissen wächst nicht nur die regulative Handlungskapazität sondern auch der politische Handlungsdruck.

9 Zu regulativen Interdependenzen und Anpassungen in der Gesetzesentwicklung siehe beispielhaft Hasskarl (1978), Murswieck (1983), Hart/Reich (1990) und Vogel (1998).

Die inhaltlich-substantielle Ausgestaltung der Arzneimittelkontrolle

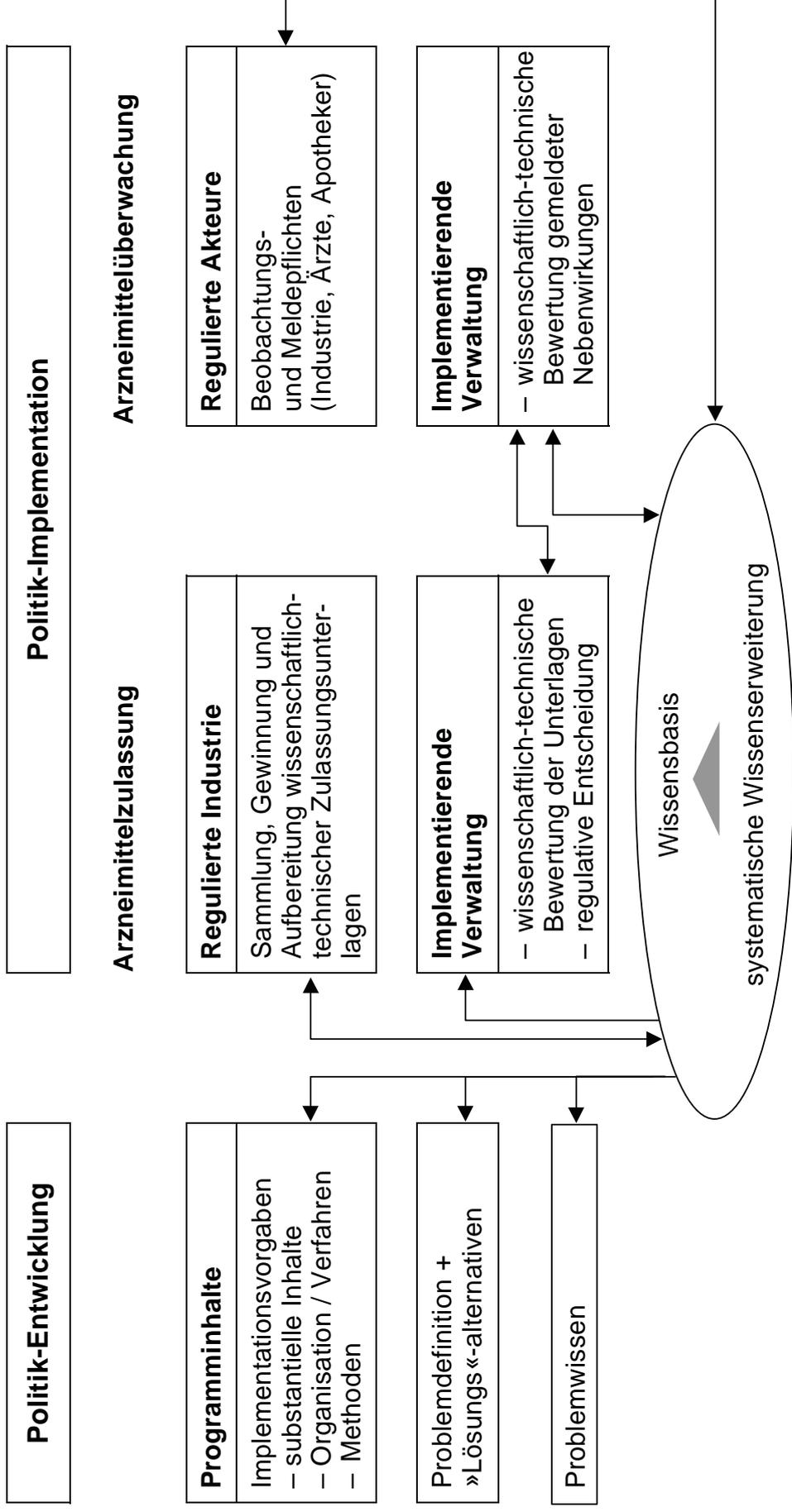
Die Zunahme an beschreibendem, erklärendem und technischem Wissen eröffnet spätestens seit der Jahrhundertwende immer größere Möglichkeiten, die Entwicklung, Produktion und Anwendung von Arzneimitteln systematisch in einer Weise zu kontrollieren, die die Risiken für Probanden und Patienten reduziert und die Wirkungschancen für letztere erhöht. Um diese Ziele zu erreichen, werden in den Regulierungen nach dem Zweiten Weltkrieg zunehmend detaillierte Registrier- beziehungsweise Zulassungsunterlagen von den Marktzugang beantragenden pharmazeutischen Unternehmen verlangt. An die darin enthaltenen Informationen, die sich insbesondere auf pharmakologische Tests, toxikologische Analysen und klinische Prüfungen stützen, werden immer höhere und auch standardisiertere Anforderungen gestellt. Diese sind zum einen dem Zuwachs an Wissen, zum anderen den Tendenzen der internationalen Anpassung geschuldet.

Diese inhaltlichen Vorschriften werden nicht auf einmal und nicht in allen entwickelten Industriestaaten gleichzeitig eingeführt. Die Qualitäts- und Sicherheitskriterien finden bereits in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts zumindest in rudimentärer Form Eingang in regulative Kontrollverfahren. Der für viele Arzneimittel schwierigere und aufwendigere Wirkungsnachweis setzt sich dagegen erst als Reaktion auf die Contergan-Affäre durch.

Institutionelle Verortung der Arzneimittelkontrolle

Angesichts der Häufung von Fälschungen und Verfälschungen von Arzneimitteln und der Sorge um die Sicherheit von industriell produzierten Arzneimitteln stand in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts die institutionelle Verortung einer Qualitäts- und Sicherheitskontrolle immer wieder zur Debatte. Jedoch führten die Diskussionen in keinem der wichtigen Produktionsländer direkt zu einer wesentlichen Stärkung der staatlichen Arzneimittelkontrolle. Industrie- und handelspolitische Interessen behielten die Oberhand. Die Industrie sollte vor wettbewerbsschädlichen regulativen Bürden bewahrt werden. Allerdings mehrten sich in den ersten Jahrzehnten auch Stimmen, die in staatlichen Qualitäts- und Sicherheitszertifikaten den Export fördernde Gütesiegel sahen. Man vertraute jedoch weitgehend darauf, daß die Industrie die notwendigen Kontrollmaßnahmen in ihrem wohlverstandenen Eigeninteresse selbst vornehmen werde. Als der französischen Industrie in den zwanziger Jahren gleichwohl eine staatliche Überwachung drohte, entging sie einem solchen durch die Institutionalisierung eines von ihr selbst organisierten Be-

Abbildung 2 Wissensbasis und regulative Politik: Marktzugang für Arzneimittel



gutachtungssystem, dessen Nutzung aber freiwillig blieb. In den USA führte die Sulfanilamid-Affäre (1937) im Jahre 1940 zur Einführung eines staatlichen Zulassungsverfahrens, in dem Qualität und Sicherheit von Fertigarzneimitteln überprüft wurden. Frankreich sah ab 1941 ein staatliches Zulassungszertifikat für Fertigarzneimittel vor – dies zunächst aus kriegswirtschaftlichen Gründen –, das nach der Stalinon-Affäre von 1953 bis Ende der fünfziger Jahre zu einem staatlichen Zulassungsverfahren weiterentwickelt wurde.

In allen Ländern der Europäischen Gemeinschaft kam der Durchbruch zu einer vollständig staatlich verantworteten und unter staatlicher Regie durchgeführten Zulassungskontrolle – mit zum Teil erheblichen zeitlichen Abweichungen der Einführung zwischen den einzelnen Ländern – nach der Contergan-Affäre. Dabei wurden die staatlichen regulativen Interventionsprogramme in den einzelnen Ländern nicht unabhängig voneinander entwickelt. Die Diskussionen waren eingebunden in die zur gleichen Zeit vorbereiteten Harmonisierungsbestrebungen der Europäischen Gemeinschaft zur Erleichterung des freien Warenverkehrs. Darüber hinaus waren die bereits weiterentwickelte US-amerikanische Gesetzgebung wie auch die frühen Regelungen in Frankreich Elemente dieses Informations- und Lernprozesses. Vorarbeiten werden auch innerhalb der Weltgesundheitsorganisation und durch Aktivitäten des Europarats geleistet, die die internationalen Diskussionen vorantreiben und gegenseitige Anpassungen begünstigen (vgl. Vogel 1998).

Die *institutionelle Verortung* der Kontrollverantwortung ging im 20. Jahrhundert von der industriellen und professionellen Selbstkontrolle auf staatliche Instanzen – nationale beziehungsweise europäische – als Regulierungsakteure über. In den einzelnen Ländern wurde die staatliche Kontrollfunktion allerdings zunächst unterschiedlich organisiert: in den USA in einer sogenannten und für US-amerikanische Marktregulierungen nicht untypischen »independent regulatory agency« mit weitgehend professionellem Arbeitsstil, in Deutschland in einer ministeriell beaufsichtigten Bundesbehörde mit ebenfalls potentiell großem Handlungsspielraum, in Frankreich und Großbritannien zunächst in Ministerialabteilungen. Institutionell konvergierten auch die beiden zuletzt genannten Länder Ende der achtziger, Anfang der neunziger Jahre. Die einem Ministerium zwar zugeordnete, in ihrer Arbeit aber relativ unabhängige Sonderbehörde wird zum institutionellen Modell. Diesem ist prinzipiell auch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) verpflichtet, die 1995 als wissenschaftlich-technische Koordinierungsinstanz für die europäischen Zulassungsverfahren eingerichtet wurde.

Die Rolle von Expertise und Expertengremien

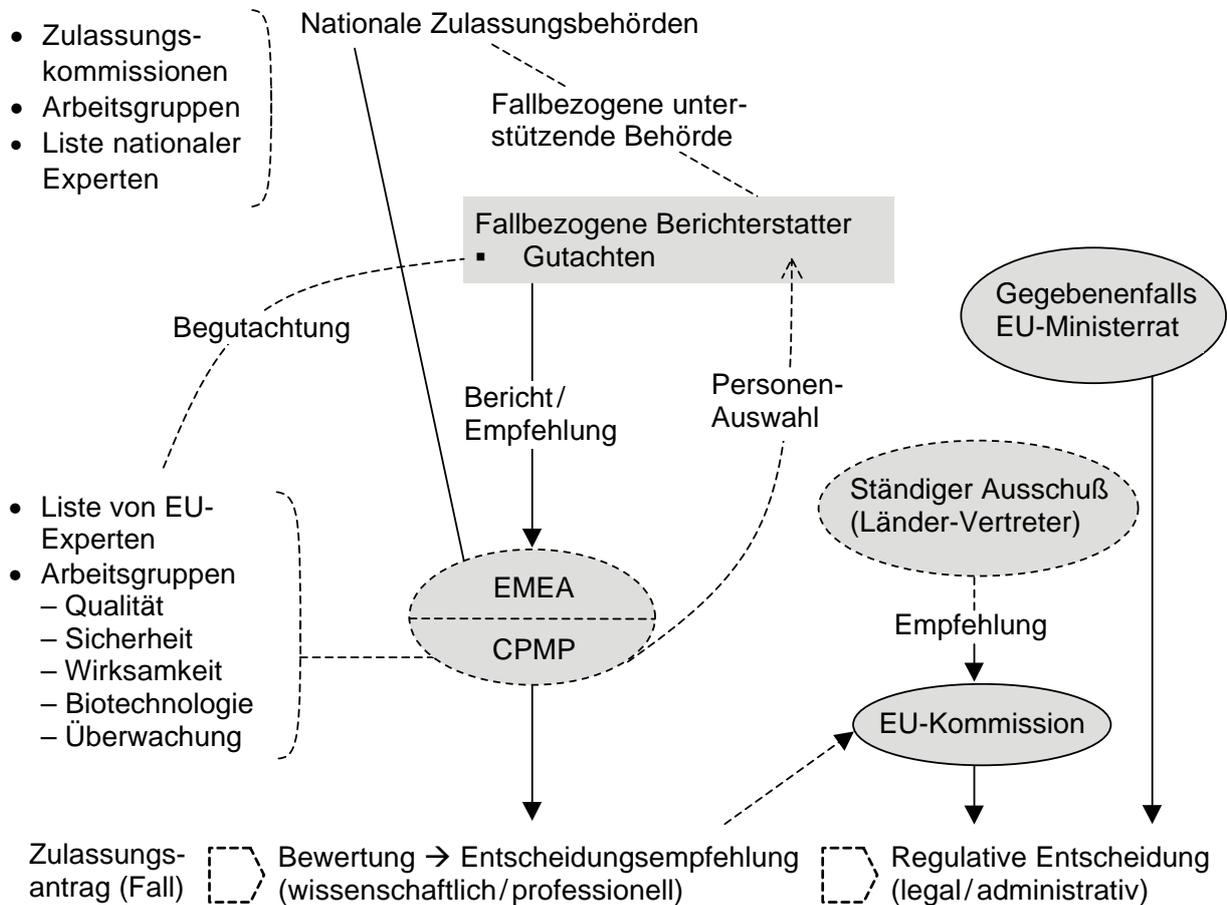
Bei der Arzneimittelzulassung und -überwachung stehen die Regulierung von Risiken und der Umgang mit Ungewißheit im Vordergrund. Analytisch enthält die Risikoregulierung zwei unterschiedliche Aufgaben: die des »risk assessment« und die des »risk management« (Breyer 1993). Bei ersterem geht es um die wissenschaftlich-technische Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikaments. Das »risk management« beinhaltet die normative Bewertung der wissenschaftlichen Befunde im Sinne der Akzeptierbarkeit des jeweiligen Risikoniveaus beziehungsweise des Verhältnisses zwischen dem Risiko unerwünschter Nebenwirkungen und den erwartbaren therapeutischen Effekten. Diese Entscheidung kann zwar bis zu einem bestimmten Punkt selbst entscheidungsstrategisch rationalisiert werden – z.B. durch den Vergleich und die Hierarchisierung von Risiko-Nutzen-Situationen –, die zu treffende regulative Entscheidung bleibt jedoch eine normativ wertende und ist politisch oder administrativ zu verantworten.

In den weiter oben beschriebenen frühen Formen der Arzneimittelkontrolle mit ihrer geringen Aufgaben- und Institutionendifferenzierung lagen beide Funktionen undifferenziert in den Händen von Vertretern der heilberuflichen Professionen. In der modernen Arzneimittelkontrolle ist der Versuch unternommen worden, diese beiden Aufgabenstellungen als getrennte zu denken und auch institutionell zu differenzieren. Allerdings wird zu zeigen sein, wie hier die Grenzlinien in der Praxis verwischt werden. Am Beispiel der Organisation des regulativen Prozesses auf europäischer Ebene, so wie er 1995 eingeführt worden ist, läßt sich das deutlich machen.¹⁰

Abbildung 3 greift das zentralisierte Zulassungsverfahren auf. In diesem nimmt der von Medizinern, Pharmakologen und Toxikologen dominierte Ausschuß (Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP] der European Agency for the Evaluation of Medical Products [EMA] in London) zunächst die wissenschaftlichen Abschätzungen vor. Die Mitglieder gehören dem Ausschuß *ad personam* an, sind also zumindest formell keiner Organisation, Institution oder Gruppe verpflichtet, obgleich sie gleichgewichtig aus allen Mitgliedsländern kommen – in der Regel aus den nationalen Zulassungsbehörden. Der Antrag auf eine europäische Zulassungserlaubnis wird in einem komplexen Verfahren evaluiert. Hierfür wählt das CPMP einen Berichterstatter aus seiner Mitte, der die Antragsunterlagen für das CPMP wis-

10 Zur formalen Darstellung der Varianten des Europäischen Zulassungsverfahrens siehe Collatz (1996), EFPIA (1998).

Abbildung 3 Zentralisiertes Zulassungsverfahren der EU: Experten und regulative Implementation



CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products
 EMEA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Koordination)

senschaftlich aufbereitet. Hierbei wird er von seiner jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde und durch Gutachten unterstützt, die hinsichtlich der zu kontrollierenden Teilaspekte von Experten erstellt werden, deren Namen einer offiziellen europäischen Expertenliste (circa 2.000 Namen) entnommen sind. Der Evaluationsbericht des Berichterstatters geht an alle Mitglieder des CPMP und wird im monatlich etwa eine Woche lang tagenden CPMP diskutiert, gegebenenfalls modifiziert und auch dort verabschiedet. Das CPMP gibt am Ende eine Entscheidungsempfehlung (Zulassung, Zulassung mit Einschränkungen, Nichtzulassung) an die EU-Kommission ab. Nach der Beratung der Kommission durch einen Ständigen Ausschuss von Vertretern der Mitgliedsstaaten – sie stimmen sich meist schriftlich ab – wird der Zulassungsantrag von der Kommission entschieden – es sei denn, daß bei einer

kaum zu erwartenden Uneinigkeit der Kommission der EU-Ministerrat entscheiden muß. Die Mitglieder des beratenden Ständigen Ausschusses agieren im Gegensatz zum CPMP als Repräsentanten ihrer Entsendestaaten und sollen formal die politisch-administrative Entscheidungsinstitution unterstützen. Trotz dieser anderen Rollendefinition deckt sich der professionelle Hintergrund der Mitglieder des Ständigen Ausschusses zum Teil mit dem der Mitglieder des wissenschaftlich-technisch beratenden CPMP.¹¹ Häufig kommen die Mitglieder der beiden Gremien sogar aus den gleichen Heimatinstitutionen.

Der regulative Prozeß auf EU-Ebene ist hier stark vereinfacht dargestellt. Durch Nachfragen bei den antragstellenden pharmazeutischen Herstellern, durch Einsprüche derselben, durch Rückfragen und Abstimmungen zwischen den nationalen Behörden im Evaluierungsprozeß, die zusätzliche Befassung von speziellen Arbeitsgruppen mit Einzelfragen usw. können die Evaluierungsschleifen komplexer ausfallen oder sind teilweise mehrfach zu durchlaufen. Aus Abbildung 3 geht zum einen die zumindest institutionell deutliche Trennung zwischen wissenschaftlich-technischer Evaluation und regulativer Entscheidung hervor, andererseits wird das komplexe wissenschaftlich-professionelle Kooperationsgeflecht aus Expertengremien und Expertenpools in der Phase der wissenschaftlich-technischen Entscheidungsvorbereitung sichtbar. Weniger deutlich fällt diese Differenzierung in vielen nationalen Zulassungsverfahren ins Auge. In der französischen Arzneimittelagentur Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AfS-SAPS) oder dem deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist sie innerhalb der betreffenden Behörde angelegt: zwischen den wissenschaftlich evaluierenden beziehungsweise Evaluationen durch externe Gutachter koordinierenden Abteilungen und einer die regulative Entscheidung verantwortenden Behördenspitze.

Diese analytisch und organisatorisch mögliche Differenzierung wird faktisch aufgeweicht oder durchbrochen. Ein Indikator hierfür ist die Tatsache, daß die eigentlich wissenschaftlich evaluierenden Gremien – wie das CPMP im europäischen Verfahren – ihre Berichte mit einer Empfehlung für die regulative Entscheidung verbinden. Gleiches läßt sich bei nationalen Verfahren feststellen. Hinzu kommt, daß diese Empfehlungen fast durchweg auch als endgültige Entscheidung übernommen werden. Bisweilen unterliegen die für die politisch-administrative Entscheidung Verantwortlichen sogar einer

11 Zur Verflechtung der verschiedenen Kommissionen und Komitees im regulativen Prozeß auf EU-Ebene siehe insbesondere Vos (1999).

expliziten Begründungspflicht, wenn sie von der Empfehlung des wissenschaftlich evaluierenden Ausschusses abweichen wollen. Damit wird die zunächst beabsichtigte Trennung von wissenschaftlichem und regulativem Argument zu Gunsten des ersteren institutionell konterkariert.

Regulativer Umgang mit Ungewißheit und regulierungsinduzierte Wissensgenerierung

Die wissenschaftliche Risiko- und Wirksamkeitsabschätzung dient der Reduzierung von Ungewißheit. Letztere läßt sich jedoch nicht vollständig abbauen. In der Arzneimittelkontrolle wird nun versucht, diese informationellen Ungewißheiten zum Zeitpunkt der Zulassungsentscheidung durch regulative Strategien aufzufangen. Sie dienen dem Ziel, neue Erkenntnisse zu generieren beziehungsweise zu sammeln, den regulativen Prozeß für diese offen zu halten und einmal getroffene Entscheidungen reversibel zu gestalten.

Informationelle Unsicherheiten können auf die Zulassungsentscheidung selbst durchschlagen, indem die Zulassung mit Einschränkungen bei der Vermarktung und Verwendung verknüpft wird. Auch der Grundsatz, Zulassungsberechtigungen prinzipiell einer Erneuerungspflicht zu unterwerfen, ist eine auf Unsicherheit reagierende Vorsichtsmaßnahme. Mit dieser zuletzt genannten Strategie wird die Reversibilität von Entscheidungen in die Zulassungsregulierung eingebaut. Gleiches bezweckt die Überwachung zugelassener und vermarkteter Arzneimittel. Diese Strategie verpflichtet Ärzte, Apotheker und Pharmaunternehmen, Informationen über nicht intendierte Nebenwirkungen eines Medikaments zu sammeln und der Behörde zu melden. Durch Dauerbeobachtung sollen Informationen über Risiken gewonnen werden, die in den räumlich, zeitlich und von den Probandenzahlen her begrenzten Tests vor der Zulassung nicht zu gewinnen waren.

Solche Strategien und Maßnahmen als Reaktion auf Unsicherheit sind voraussetzungsvoll. Sie erfordern nicht nur besondere organisatorische und kommunikative Kapazitäten wie bei der Arzneimittelüberwachung, sondern auch ein wissenschaftlich valides und zuverlässiges Beobachtungs- und Analyseinstrumentarium. Die hier genannten Vorgehensweisen sind auch ein Beleg dafür, daß Arzneimittelregulierung nicht nur in hohem Maße auf wissenschaftliche Informationen angewiesen ist, sondern daß Regulierung auch die Entstehung neuen Wissens hervorruft. Dieses durch regulative Vorgaben generierte Wissen (Abbildung 2) wirkt in den Regulierungsprozeß zurück und kann regulative Entscheidungen beeinflussen – etwa wenn neue Risiken beobachtet werden. Es kann aber auch zu Entdeckungen führen, die zur

Neuentwicklung von Medikamenten inspirieren, die Modifikation von Medikamenten nahe legen oder neue Therapiemöglichkeiten erschließen (De Jong-van den Berg 1995). Diese Feedback-Prozesse sind ein Hinweis auf das symbiotische Verhältnis, in dem Arzneimittelforschung und Arzneimittelregulierung zueinander stehen. Das infrastrukturelle Rückgrat dieses interdependenten Verhältnisses bilden dabei die kommunikativ und regulativ miteinander verbundenen Wissenschaftler und Professionellen unabhängig von ihrer institutionellen Verankerung.

3 Konvergenzen

Vergleiche von nationalen Arzneimittelzulassungssystemen lassen erkennen, daß sich die Regulierungen seit den sechziger Jahren immer mehr ähneln. Diese Ähnlichkeiten betreffen die substantiellen Inhalte, die institutionellen Strukturen und Verfahren wie auch zunehmend die Implementationsstile der regulierenden Behörden. Am frühesten und deutlichsten machten sich diese Tendenzen bei den substantiellen Regelungsinhalten bemerkbar und dies nicht nur im Hinblick auf die drei grundsätzlichen Regelungsziele Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit, sondern auch bei den Details von Prüf- und Evaluationskriterien. Bei diesen Anpassungsprozessen haben gegenseitige Information und Beeinflussung eine Rolle gespielt. Dazu gehört auch die Orientierung an für vorbildlich gehaltenen Regulierungen. Der Anpassungs- und Konvergenzschub wurde noch durch die Harmonisierungsbemühungen der EG-Kommission seit Anfang der sechziger Jahre und die ab 1965 daraus folgenden Direktiven und Richtlinien verstärkt.

Die Konvergenzprozesse gehen inzwischen über abstrakt-generalisierende Vorgaben auf der Policy-Ebene hinaus und haben die Details der Implementationsverfahren und -vorschriften erreicht. Seit 1990 laufen Verhandlungen der International Conference on Harmonisation (ICH),¹² in deren Rahmen die regulativen Behörden und Verbände der Pharmaindustrie der EU, der USA und Japans Richtlinien erarbeiten und verabschieden, in denen Standards für die Analysen, Tests und Prüfverfahren festgelegt werden. Diese Standards formulieren informationelle Anforderungen an die Zulassungsanträge stellenden Unternehmen, und sie sind gleichzeitig Richtschnur für

12 Siehe Vogel (1998), Contrera (1995); ebenso die Dokumentation der Harmonisierungsverhandlungen im Internet: <http://www.ich.org/>

die Bewertung der Antragsunterlagen durch die implementierenden Institutionen. Zwar haben die vereinbarten Richtlinien nur Empfehlungscharakter, ihr aufwendiges Zustandekommen in Arbeitsgruppen und der mehrstufige Prozeß der Konsensbildung sowie die explizite einmütige Verabschiedung durch die beteiligten Behörden und Verbände verleiht ihnen jedoch einen offiziellen Status.¹³

Auch bei der institutionell-organisatorischen Gestaltung und den Regulierungsstilen lassen sich konvergente Entwicklungen beobachten. In den vergangenen Jahrzehnten hat sich das Modell der (relativ) unabhängigen Regulierungsbehörde in praktisch allen relevanten Ländern und ebenso auf EU-Ebene durchgesetzt. In ihrem Selbstverständnis der regulativen, aufgabenbezogenen Funktionslogik wie ihrem Interaktionsstil mit der Außenwelt ähneln sich diese Zulassungsbehörden immer stärker. Sie weisen übereinstimmend eine zunehmende Klientenorientierung und einen die internen wie externen regulativen Kosten reduzierenden, auf Dienstleistung ausgerichteten Regulierungsstil auf, der in Kontrast steht zu einer die Kontrollfunktion und bürokratische Verfahrensweisen betonenden Vorgehensweise früherer Jahre (vgl. Feick 1999). Auch anhand bestimmter formaler Output-Indikatoren wie der Dauer von Zulassungsverfahren lassen sich Konvergenzen in den neunziger Jahren verfolgen.¹⁴

Diese institutionell-organisatorischen Anpassungsprozesse und die sich annähernden Regulierungsstile und -ergebnisse erinnern an jenen institutionellen »isomorphic change«, der nach DiMaggio und Powell erwartet werden kann, wenn der Gegenstandsbereich und das Arbeitsfeld von Organisationen in hohem Maße professionell strukturiert sind, die Mitarbeiterrekrutierung akademisch orientiert ist und die Herausforderung anspruchsvoller Aufgaben die Arbeit prägen (DiMaggio/Powell 1991: 64, 75, 77). In einem solchen Kontext zeigt sich, daß »individual efforts to deal rationally with uncertainty and constraint often lead, in the aggregate, to homogeneity in structure, culture and output« (ebd.: 64).

13 Allerdings hat sich die US-amerikanische Zulassungsbehörde bislang in zumindest einem Fall nicht an eine zuvor auch von ihr unterzeichnete Richtlinie gehalten.

14 Zum Vergleich der Bearbeitungsdauer von Zulassungsanträgen durch unterschiedliche Regulierungsbehörden siehe Thomas et al. (1998).

Anlässe, Motive und beeinflussende Faktoren

Anlässe, welche die Arzneimittelkontrolle grundsätzlich als ergänzungsbedürftig erkennen ließen und entsprechenden *öffentlichen Druck* erzeugten, waren in erster Linie die Arzneimittelkatastrophen, insbesondere die von 1961/62. Unabhängig von wert- und ordnungsbezogenen Zielsetzungen der politischen Akteure lag es in deren legitimatorischem Eigeninteresse, auf die evident gewordenen Sicherheitsmängel zu reagieren. Auch in weiten Teilen der Industrie bestand Sorge um die eigene Glaubwürdigkeit. Und als Handlungsspielraum stand, nicht zuletzt wegen des Wissens um Gefährdungen und Handlungsalternativen, nur eine Verschärfung der Kontrollen zur Debatte.

Zu den allerdings auf den europäischen Raum beschränkten *politisch-institutionellen Rahmenbedingungen* der Entwicklung regulativer Harmonisierung bis hin zur Supranationalisierung von Zulassungsverfahren gehören die von der EG-Binnenmarkt-Perspektive ausgehenden Anstöße. Seit Anfang der sechziger Jahre wird der Arzneimittelbereich nach Wettbewerbsbehinderungen durch nationale Differenzen in der Arzneimittelkontrolle durchforstet. Die Contergan-Katastrophe gab der EG-Kommission einen zusätzlichen Vorwand, die Harmonisierung voranzutreiben, deren Scheitern letztlich zur allmählichen Herausbildung supranationaler Verfahren führt.

Die *Motive* der zunehmenden Anpassung, Harmonisierung und Internationalisierung sind vor allem im *ökonomischen Interesse* der international agierenden Pharmaunternehmen zu sehen. Diese suchen nach einer Senkung der regulativen Kosten, die durch Mehrfacharbeit für unterschiedliche Anforderungsprofile und regulative Vorgehensweisen unterschiedlicher nationaler Zulassungsbehörden verursacht werden. Rechtsangleichung, Verfahrensvereinheitlichung oder auch Supranationalisierung liegen im Interesse dieser international agierenden und in der Regel auch wissenschaftlich-technisch zur Spitze gehörenden Unternehmen. Das Interesse von Unternehmen, die auf nationale Märkte konzentriert sind und häufig auch nicht zu den innovativsten und ressourcenstärksten gehören, ist dagegen mehr auf eine ihnen gewohnte nationale und möglichst weniger anspruchsvolle Regulierungsumwelt gerichtet.

Die *Motive der nationalen politischen Akteure* – jedenfalls in Ländern mit einer volkswirtschaftlich bedeutenden Pharmaindustrie – zielen zunächst prinzipiell in die gleiche Richtung wie die der international verflochtenen Industrie. Da eine Reduzierung des Sicherheitsniveaus aus den genannten Gründen keine Alternative darstellte, stand auch hier eine effi-

zientere Gestaltung der Kontrollprozesse im Vordergrund. Schließlich sind die hiervon besonders profitierenden Unternehmen der Pharmaindustrie eher die innovativen und wettbewerbskräftigen. Die nationalen politischen Entscheidungsträger hatten jedoch unterschiedliche Interessen zu bedienen. So mußten sie auf Regelungen hinwirken, die auch den Teil ihrer nationalen Industrie berücksichtigten, der bestimmten Anforderungen nicht gewachsen gewesen wäre. Nationale Widerstände gab es zunächst auch von nationalen Zulassungsbehörden mit ihren je eigenen Regulierungstraditionen – dies insbesondere im Hinblick auf die Supranationalisierung des Zulassungsverfahrens innerhalb der EG. Die Furcht vor Funktionsverlust war groß. Ihr wurde durch die partizipative Ausgestaltung des europäischen Zulassungsprozesses begegnet (vgl. Feick 1999; Joerges/Neyer 1997).

Contrara weist im Zusammenhang der internationalen Harmonisierung darauf hin, daß diese Entwicklung nicht zuletzt von den *wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritten* vorangetrieben worden ist («science-driven»; Contrara 1995: 129). Gleiches gilt bereits für die Verschärfung der Zulassungsregulierungen an sich. Das inzwischen erreichte Regelungsniveau, ebenso wie die Anpassungen und Harmonisierungen wären weniger wahrscheinlich, wenn nicht eine verbindende wissenschaftlich-professionelle Problemperspektive existierte. Damit ist im wesentlichen das Wissen um die Problemsituation, hier also vornehmlich die Gefährdungsproblematik, um Ursache-Wirkung-Beziehungen und technologische Handlungsoptionen gemeint.

Es liegt in der Natur der wissenschaftlich-technischen Dynamik, daß die harmonisierten Vereinbarungen immer wieder dem neuesten Stand angepaßt werden müssen. Das erfordert stets erneuerte Harmonisierungsbemühungen, die bis in die Details des Implementationsprozesses reichen, um Abweichungen per unterschiedlicher Umsetzungspraxis möglichst entgegenzuwirken. Die Einführung eines einheitlichen Zulassungsverfahrens auf EU-Ebene, welches die nationalen Behörden innerhalb des Gemeinschaftsverfahrens dazu zwingt, in jedem einzelnen Zulassungsfall gleiche technisch-wissenschaftliche Kriterien anzuwenden und Veränderungen dieser Kriterien gemeinsam vorzunehmen, kann als eine Antwort auf die ansonsten ständig gegenwärtige Abweichungsgefahr verstanden werden.

Nicht unbedeutend für die hier beobachteten Anpassungen und Konvergenzen dürfte auch sein, was man als »Small world«-Phänomen bezeichnen könnte. Forschung und Entwicklung im Arzneimittelbereich wie auch deren regulative Kontrolle sind geprägt von dem hohen Einsatz von Wissenschaftlern und Professionellen. Allein um den Zulassungsprozeß herum gruppieren sich Experten in und außerhalb von Behörden und Gremien, die alle dem

regulativen Entscheidungsprozeß zuarbeiten oder in diesen involviert sind. Unabhängig von der institutionellen und nationalen Zugehörigkeit entsteht so ein Informationsaustausch über Organisations-, System- und Landesgrenzen hinweg, der eine vergleichsweise eng verflochtene politikfeldbezogene »epistemic community« wie auch »policy community« entstehen läßt, die Abstimmung und Kooperation erleichtert und letztlich regulative Anpassung und Harmonisierung fördert. Die wissenschaftlich-professionelle Durchdringung der Regelungsinhalte, die Dominanz der Regulierungsprozesse und der Regulierungsdiskurse durch eine wissenschaftlich-technisch profilierte »policy community« und die institutionelle Ausdifferenzierung der unabhängigen Regulierungsbehörden konstituieren eine gewisse Politikferne sowie Befreiung von bürokratischer Routine zugunsten von Flexibilität und Professionalität. Beides erlaubt »policy continuity« im Sinne einer auf die allgemeinen Zielsetzungen angelegten regulativen Praxis (vgl. Majone 1997: 153; nach Landis 1966: 23), die gleichzeitig Anpassungen, Konvergenzen und regulative Kooperation erleichtert.

4 Entpolitisierung, Politikgehalte und Legitimation

4.1 Entpolitisierung durch Verwissenschaftlichung, Professionalisierung und organisatorische Ausgrenzung

Die These von der Entpolitisierung dieses regulativen Politikbereichs läßt sich insbesondere an drei Merkmalen der Regulierung festmachen. Sie beziehen sich auf die Partizipationsbedingungen im regulativen Prozeß, die für die Implementation relevanten substantiellen und verfahrensbezogenen Inhalte sowie die organisatorische Verortung der Regulierungsinstanzen.

Der Kreis der zum regulativen Entscheidungsprozeß Zugelassenen ist durch wissenschaftliche und professionelle Qualifikationsanforderungen eng begrenzt. Nicht nur die Entscheidungsvorbereitung in der Arzneimittelzulassung liegt inhaltlich vollkommen in den Händen von Experten der Wissenschaft und der heilkundlichen Profession, auch die letztlich getroffenen regulativen Entscheidungen werden von diesen praktisch vorweggenommen. Die juristisch aufrechterhaltene Trennung zwischen einer wissenschaftlich orientierten Entscheidungsvorbereitung und der politisch-administrativ zu verantwortenden regulativen Entscheidung ist zwar nicht nur symbolisch,

insofern damit zum Beispiel auch haftungsrechtliche Verantwortlichkeiten verbunden sein können, inhaltlich ist sie aber fast zur Bedeutungslosigkeit geschrumpft.

Gleichzeitig sind die Ermessensspielräume der implementierenden Instanzen parallel zu den wissenschaftlichen Einsichten und technischen Fähigkeiten reduziert worden. Die inhaltliche Ausgestaltung des Regelwerks und die Art und Weise, wie dieses den regulativen Kontroll- und Entscheidungsprozeß strukturiert, läßt den implementierenden Gremien und Behörden immer weniger Spielräume. Fast jeder Kontrollschritt und fast jede Evaluierungstätigkeit bis hin zu der Anwendung spezifischer Analyse-, Test- und Prüfmethode wird vorgegeben. Damit ist zwar keine Entscheidungsprogrammierung im Sinne von Konditionalprogrammen¹⁵ verbunden, aber es besteht eine regulative Engführung der implementierenden Behörden und der zuarbeitenden Gutachter in ihrer Vorgehensweise.

Zudem fördert die institutionelle Verortung außerhalb der normalen ministeriellen Hierarchie eine entpolitisierte Arbeitsweise. Die regulativen Behörden können in vielerlei Hinsicht selbständiger handeln und flexibler reagieren, als es in einer ministeriellen Abteilung der Fall ist. Sie verstehen sich selbst nicht als traditionelle Behörden sondern als professionelle Problemlösungsorganisationen. Man kann dies so interpretieren, daß solche flexibleren, der Tagespolitik nicht so nahen¹⁶ und in bürokratisch hemmende Routinen nicht eingebundenen Organisationen ein organisatorisch günstigeres Umfeld für den wissenschaftlich-professionellen und in seinem Selbstverständnis entpolitisierten Diskurs bieten.

Diese Faktoren und Umstände begünstigen einen Interventionsstil, der im Normalfall dem professionellen Diskurs Vorrang vor der interessenpolitisch motivierten Debatte oder Verhandlung gibt. Dies gilt natürlich für die wissenschaftlichen Abschätzungen von Wirkungspotentialen und Risiken eines in der Entwicklung befindlichen oder vor der Vermarktung stehenden Medikaments. Es gilt inzwischen aber auch weitgehend für die regulativen Entscheidungen zum Abschluß der Verfahren, die ebenfalls faktisch in den Hän-

15 Zur Differenzierung von Entscheidungstypen im Verwaltungshandeln zwischen Zweckprogrammierung und Konditionalprogrammierung vgl. Luhmann (1964 a, 1964 b).

16 Dies hängt natürlich auch von der Transparenz der Verfahren und der Existenz einer fachlich ausreichend kompetenten und interessierten Teilbereichsöffentlichkeit ab. Die US-amerikanische Behörde ist wegen der weitgehenden Öffentlichkeit der Regulierungsverfahren, den auch nachträglich erheblichen Einsichtsrechten der Öffentlichkeit und der sehr wachsamem Verbraucher- und Patientengruppen eher der »Gefahr« öffentlich-politischer Einmischungen ausgesetzt als die entsprechenden europäischen Schwesterinstitutionen.

den von Wissenschaftlern und Professionellen des Sachgebiets liegen, auch wenn sie formalrechtlich politisch oder administrativ verantwortet werden.

4.2 Politikgehalte, Repolitisierungsanlässe und politische Entlastung

Unbeschadet des Versuchs, diesen Regulierungsbereich als verwissenschaftlichten und professionalisierten in gewisser Weise politisch zu neutralisieren, bleiben im Prozeß der Arzneimittelkontrolle vielfältige Politikgehalte im Sinne normativ geprägter Entscheidungen erhalten. Die regulativen Grundlagen selbst spiegeln Entscheidungen über die Akzeptierbarkeit von Risiken, die Schutzwürdigkeit bestimmter Güter und die Verortung der Verantwortung für diesen Schutz wider. Interessen werden tangiert, die nicht notwendig gleichgerichtet sind. Entsprechend spielen konfligierende Ziele eine Rolle. So schließen sich Verbraucher- beziehungsweise Patientenschutz und industriepolitische Förderung gegenseitig nicht prinzipiell aus, können aber in Konflikt zueinander stehen. Trade-offs werden dann im regulativen Prozeß bewußt oder unbewußt vorgenommen. In der konkreten regulativen Situation kann dies zum Beispiel heißen, nach der regulativen »Aggressivität« einer Zulassungsbehörde zu fragen. Auch wenn Wissenschaftler und Professionelle die Entscheidungen treffen: es bleiben Entscheidungen, zum Beispiel über

- die Festlegung von Validitäts- und Zuverlässigkeitsstandards für die Analysen, Tests und Prüfungen;
- die Nachforderung zusätzlicher, das heißt die Vermarktung verzögernder Informationen vom Antragsteller oder schließlich
- die Entscheidung für ein Risikoniveau, das noch akzeptabel erscheint oder eine Risiko-Nutzen-Relation, die die Zulassung noch erlaubt oder auch gerade verbietet.

Den Akteuren ist dies durchaus bewußt, und wenn Kritiker bestimmte Entscheidungen oder Verhaltensweisen der Regulierungsbehörden als zu lax, zu industrienah kritisieren, meinen sie genau die Ausnutzung solcher Entscheidungsspielräume (vgl. Abraham 1995; Abraham/Lewis 1999).

Besonders deutlich wird der politische Gehalt dieser Regulierungen in Ausnahmesituationen, also zum Beispiel dann, wenn sich im nachhinein eine Zulassungsentscheidung als nicht akzeptierbar herausstellt oder Zulassungs-

kriterien im Falle bislang nicht behandelbarer, schwerer Krankheiten bewußt aufgeweicht werden. Die bereits genannten Arzneimittelkatastrophen sind solche Situationen. Die Abarbeitung einer solchermaßen repolitisierten Situation geschieht dann unter anderem im Rechtssystem, indem nach haftungsrelevanten Verantwortlichkeiten gesucht wird. Die Politik wird aktiv, indem Gesetze verschärft, personelle Maßnahmen in den entsprechenden Behörden ergriffen werden usw. Und nicht zuletzt ist es die Regulierungsbehörde, die vorhergehende Entscheidungen zurückzunehmen oder zu modifizieren gezwungen ist.

Deutlich wird in solchen Ausnahmefällen mit hohem Politisierungsgrad allerdings auch, daß es das Ziel der politischen Maßnahmen ist, die regulativ zu treffenden Entscheidungen möglichst schnell wieder in die – gegebenenfalls rechtlich modifizierten – Bahnen wissenschaftlich-professionell dominierter Entscheidungsprozeduren zurückzuführen. Die Politik selbst könnte die notwendigen operationalen Entscheidungen aus Mangel an Expertise auch gar nicht im Sinne der eigenen Zielsetzung zweckorientiert treffen. Sie muß an Instanzen mit entsprechender wissenschaftlich-technischer Kompetenz delegieren. Dadurch schafft sie sich nicht nur Entscheidungsentlastung, sondern bewirkt auch eine Verantwortungsverlagerung. Zwar wird in dramatischen Ausnahmefällen der politischen Ebene von öffentlicher Seite die Verantwortung wieder sehr schnell zugerechnet, aber die Politik kann in solchen Fällen dieser Verantwortung sachlich am ehesten gerecht werden und ihre eigenen Bestandsinteressen zugleich am besten schützen, wenn sie das operative Regulierungsgeschäft in den Händen von wissenschaftlich-technisch ausgewiesenen Experten beläßt und allenfalls die Personalauswahl, die Ziel- und Aufgabenorientierung und die Arbeitsbedingungen zu verbessern sucht. Für die Funktionsfähigkeit einer solchen regulativen Strategie ist die Politik im Grunde im eigenen Interesse gezwungen, sich selbst immer wieder zurückzunehmen.

4.3 Funktionale Legitimation von »Expertokratie«?

Öffentlicher Druck war eine wichtige Bedingung für die Einführung der modernen Arzneimittelregulierung im 20. Jahrhundert. Jedoch werden zu große Öffentlichkeit und mit ihr einhergehende politische Dynamiken sowie damit verbundene direkte Einflußmöglichkeiten bei einmal eingeführter moderner Regulierung als eine Gefahr für rationale wissenschaftliche Bestandsaufnahmen und regulative Entscheidungen angesehen. Am Beispiel

der Regulierung krebserregender Substanzen in den USA weist Stephen Breyer auf die Gefahr inkonsistenter Zufallsentscheidungen hin, wenn ein rationaler Umgang mit Risikowahrscheinlichkeiten und Ungewißheiten nicht gewährleistet sei. Er argumentiert: »a depoliticised process might produce better results«. Professionell ausgebildete Verwaltungsangehörige sollen den regulativen Prozeß so koordinieren, daß kohärente, auf bestmöglichen wissenschaftlichen Inputs basierende regulative Entscheidungen zustande kommen können (Breyer 1993: 56). Eine Voraussetzung für diese interne Rationalisierung der Evaluierungs- und Entscheidungsprozesse sei jedoch ein gewisses Maß an »political isolation« im Gegensatz zu einem ständig von öffentlicher Aufmerksamkeit begleiteten Regulierungsprozeß.

Breyers Vorschlag stellt auf die US-amerikanische Praxis ab, regulative Entscheidungsprozesse etwa in der Arzneimittelzulassung weitgehend vor den Augen der Öffentlichkeit ablaufen zu lassen. Dagegen entspricht die Praxis der Arzneimittelzulassung in den europäischen Ländern und der Europäischen Union in ihren Grundzügen der Breyerschen Forderung. Die Regulierung spielt sich hier überwiegend hinter verschlossenen Türen ab, isoliert vom normalen politischen Prozeß, und eröffnet so zumindest theoretisch die erhofften Rationalisierungschancen. Einem solchen Konzept, das institutionellen Vorkehrungen das Wort redet, welche die Professionalisierung regulativer Entscheidungen gegen »sachfremde« Einflüsse schützen sollen, wird der Technokratie- oder richtiger: Expertokratievorwurf gemacht:

it involves heavy emphasis on legitimation through expertise at the expense of legitimation through emphasis on democratic policy-making, accountability, and due process in the form of participation. (Baldwin/Cave 1999: 146)

Die Breyerschen Forderungen erinnern an diejenigen Schelskys vor vielen Jahrzehnten, als dieser vom Gebot der Versachlichung statt Emotionalisierung in einer der Verwissenschaftlichung anheim gegebenen oder zustrebenden Zivilisation schrieb (Schelsky 1961: 439). Es erinnert ebenso an die Luhmannsche Kritik an radikalen Demokratisierungs- und Partizipationsforderungen, denen er die Schwierigkeit und Komplexität konkreter öffentlicher Aufgaben gegenüberstellt. Demokratische Partizipation erhöhe nur die Komplexität und vermindere die für sachgerechte Entscheidungen notwendige Selektionsfähigkeit (Luhmann 1969).

Die Wirklichkeit in der Arzneimittelregulierung kommt diesen demokratieskeptischen Einschätzungen und Forderungen sehr nahe. Die direkte Problembearbeitung im Sinne des »risk management« ist Experten und Expertengremien übertragen, und auch das »risk management« ist wissenschaft-

lich-technisch geprägt. Sogar bei unvermeidbaren Politisierungen in Zeiten der Krise (Arzneimittelkatastrophen) zeigt sich letztlich, daß konventionelle Politik die sichtbar werdenden politischen Handlungsspielräume nicht ohne die Partizipation und den im Grunde vorentscheidenden Wissensinput jener Experten auszufüllen in der Lage ist. Insofern kann man in dem hier betrachteten Teilbereich der regulativen Arzneimittelkontrolle von einem relativ geschlossenen System der Expertenherrschaft sprechen, deren Legitimationserwartung in einem ergebnisorientierten, funktionalen Anspruch gründet (s. auch Scharpf 1997b; Joerges/Neyer 1997).

Auch die speziell in den europäischen Ländern und auf europäischer Ebene geäußerte Kritik an fehlender Transparenz hinsichtlich der von den Unternehmen eingereichten wissenschaftlichen Antragsunterlagen und der von den regulativen Gremien vorgenommenen Abwägungen des Risikos und Nutzens ändert daran prinzipiell nichts.¹⁷ Die Forderung nach größerer Transparenz kommt weniger aus der allgemeinen Öffentlichkeit als vorwiegend von sogenannten kritischen Experten. Sie vermuten einen zu großen Einfluß der industriellen Experten im wissenschaftlich-technischen Evaluierungsprozeß; denn es ist in erster Linie die pharmazeutische Industrie mit ihren Forschern und auch den extern für sie arbeitenden Wissenschaftlern, die die zulassungsrelevanten Informationen beschafft, besitzt und strategisch selektiv kommunizieren kann. Daraus leiten die Kritiker eine zu starke Berücksichtigung von Industrieinteressen im regulativen Entscheidungsprozeß ab, die durch mehr Transparenz reduziert werden könne.

Die Einwände dieser Kritiker, in der Regel selbst Experten aus zulassungsrelevanten Disziplinen und Professionen, richten sich im Grunde nicht gegen die wissenschaftliche und professionelle Rationalisierung des Zulassungsprozesses, sondern gegen eine Verhinderung möglicher Rationalisierungszuwächse durch interessengeleitete Einflußnahmen. Man kann vermuten, daß die Partizipation solcher Gegenexperten im einen oder anderen Fall zu anderen regulativen Entscheidungen führen, nicht jedoch das Prinzip eines verwissenschaftlichten und dem wissenschaftlichen beziehungsweise professionellen Diskurs verpflichteten Regulierungsprozesses in Frage stellen würde. Van den Daele weist anhand von Beobachtungen in vergleichbaren Regulierungssituationen darauf hin, daß Experten und Gegenexperten dann, wenn sie nicht in die öffentliche Auseinandersetzung gezwungen werden, in der eine Politisierung der wissenschaftlich-technischen Argumenta-

¹⁷ Vgl. hierzu die industriekritischen Arbeiten und Wortmeldungen von Lionel/Herxheimer (1981), Medawar (1990), Herxheimer (1998) und Abraham/Lewis (1999).

tion beziehungsweise der politische Mißbrauch wissenschaftlicher Argumente droht (siehe Mayntz 1999; Weingart 1999), die gemeinsame Basis eines wissenschaftlichen Diskurses nicht verlassen. Dann gelte »der Vorrang des Arguments vor dem Interesse am Argument« (van den Daele 1996: 301). Insofern müßte die von den Gegenexperten geforderte Transparenz so gestaltet sein, daß sie nicht öffentlicher Politisierung Vorschub leistet. Es geht also, nimmt man die Forderungen ernst, um den aktiven Einschluß bisher ausgeschlossener Experten mit dem Ziel, die Gefahr einseitiger Interessendurchsetzung in der Expertokratie durch Expertenpluralismus zu minimieren (vgl. auch Voelzkow 1996: 309–302).

Literatur

- Abraham, John, 1995: *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry. Controversy and Bias in Drug Regulation*. London: UCL Press.
- Abraham, John/Graham Lewis, 1999: Harmonising and Competing for Medicines Regulation: How Healthy are the European Union's Systems of Drug Approval. In: *Social Science & Medicine*, 1655–1667.
- Baldwin, Robert/Martin Cave, 1999: *Understanding Regulation. Theory, Strategy, and Practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Bendix, Reinhard, 1964: *Max Weber. Das Werk*. München: Piper.
- Beyerlein, Berthold, 1991: *Die Entwicklung der Pharmazie zur Hochschuldisziplin (1750–1875). Ein Beitrag zur Universitäts- und Sozialgeschichte*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Breyer, Stephen, 1993: *Breaking the Vicious Circle. Toward Effective Risk Regulation*. Cambridge: Harvard University Press.
- Collatz, Brigitte, 1996: *Die neuen europäischen Zulassungsverfahren für Arzneimittel: Insbesondere Verfahren und Rechtsschutz des Antragstellers und Zulassungsinhabers bei Zulassungsentscheidungen*. Aulendorf: Editio Cantor.
- Contrera, Joseph G., 1995: The Food and Drug Administration and the International Conference on Harmonization: How Harmonious will International Pharmaceutical Regulations Become? In: *The Administrative Law Journal* 8, 927–960.
- Daele, Wolfgang van den, 1996: Objektives Wissen als politische Ressource: Experten und Gegenexperten im Diskurs. In: Wolfgang van den Daele/Friedhelm Neidhardt (Hrsg.), *Kommunikation und Entscheidung. Politische Funktionen öffentlicher Meinungsbildung und diskursiver Verfahren*. Berlin: Fuldaer Verlagsanstalt, 297–326.

- De Jong-van den Berg, Lolkje, 1995: Adverse Drug Reactions: More Than a Warning. In: *Pharmacy World & Science* 17, 177.
- DiMaggio, Paul J./Walter W. Powell, 1991: The Iron Cage Revisited: Institutional Isomorphism and Collective Rationality in Organizational Fields. In: Walter W. Powell/Paul J. DiMaggio (Hrsg.), *New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago: The University of Chicago, 63–82.
- EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), 1998: *Regulation 2000. The Future of Medicines« Regulation in Europe. A Discussion Document*. Brussels: European Federation of Pharmaceutical Industries« and Associations (April 1998).
- Feick, Jürgen, 2000: Arzneimittelzulassung: Nationale Regulierung, internationale Harmonisierung und europäische Integration. In: Roland Czada/Susanne Lütz (Hrsg.), *Die politische Konstitution von Märkten*. Opladen: Westdeutscher Verlag.
- Hancher, Leigh, 1990: *Regulating for Competition: Government, Law, and the Pharmaceutical Industry in the United Kingdom and France*. Oxford: Clarendon Press.
- Hart, Dieter/Norbert Reich, 1990: *Integration und Recht des Arzneimittelmarktes in der EG*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft.
- Hasskarl, Horst, 1978: Die internationale Interdependenz des neuen deutschen Arzneimittelrechts. In: Hanfried Helmchen/Bruno Müller-Oerlinghausen Helmchen (Hrsg.), *Psychiatrische Therapieforschung*. Berlin: Springer Verlag, 61–77.
- Herxheimer, Andrew, 1998: Transparency Must be Coupled with Greater Rigour. In: *British Medical Journal* 317, 898-900.
- Jacoby, Henry, 1969: *Die Bürokratisierung der Welt: Ein Beitrag zur Problemgeschichte*. Neuwied: Luchterhand.
- Joerges, Christian/Jürgen Neyer, 1997: Transforming Strategy Interaction into Deliberate Problem-solving: European Comitology in the Foodstuffs Sector. In: *Journal of European Public Policy* 4(4), 609–625.
- Kaufer, Erich, 1990: The Regulation of New Product Development in the Drug Industry. In: Giandomenico Majone (Hrsg.), *Deregulation or Re-regulation? Regulatory Reform in Europe and the United States*. London: Pinter Publishers, 153–175.
- König, Klaus/Nicolai Dose, 1993: *Instrumente und Formen staatlichen Handelns*. Köln: Heymanns.
- Landis, James, 1966 [1938]: *The Administrative Process*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Lionel, Wilfred/Andrew Herxheimer, 1981: Coherent Policies on Drugs: Formulation and Implementation. In: Richard Blum et al. (Hrsg.), *Pharmaceuticals and Health Policy*. London: Croom Helm, 240–267.
- Luhmann, Niklas, 1964a: *Funktionen und Folgen formaler Organisation*. Berlin: Duncker & Humblot.

- , 1964b: Die Programmierung von Entscheidungen und das Problem der Flexibilität. In: Renate Mayntz (Hrsg.), *Bürokratische Organisation*. Köln: Kiepenheuer & Witsch, 324–341.
- , 1971: Komplexität und Demokratie. In: Niklas Luhmann (Hrsg.), *Politische Planung*. Opladen: Westdeutscher Verlag, 35–46.
- Lundgreen, Peter, 1986: *Standardization – Testing – Regulation. Studies in the History of the Science-based Regulatory State (Germany and the U.S.A., 19th and 20th Centuries)*. Bielefeld: Universität Bielefeld, Forschungsschwerpunkt Wissenschaftsforschung.
- Majone, Giandomenico, 1996: A European Regulatory State? In: Jeremy J. Richardson (Hrsg.), *European Union. Power and Policy-Making*. London: Routledge, 263–277.
- Mayntz, Renate, 1998: *New Challenges to Governance Theory*. San Domenico: Jean Monnet Chair Papers.
- , 1999: Wissenschaft, Politik und die politischen Folgen kognitiver Ungewißheit. In: Jürgen Gerhards/Ronald Hitzler (Hrsg.), *Eigenwilligkeit und Rationalität sozialer Prozesse. Festschrift zum 65. Geburtstag von Friedhelm Neidhardt*. Opladen: Westdeutscher Verlag, 30–45.
- Medawar, Charles, 1990: On Our Side of the Fence. In: M.N.G. Dukes (Hrsg.), *Side Effects of Drug Essays. A Collection of Essays Appearing in the Side Effects of Drugs Annuals 1977–1990*. Amsterdam: Elsevier, 187–208.
- Murswieck, Axel, 1983: *Die staatliche Kontrolle der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik und in den USA*. Opladen: Westdeutscher Verlag.
- Ridder, Paul, 1990: *Im Spiegel der Arznei: Sozialgeschichte der Medizin*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Scharpf, Fritz W., 1997a: *Games Real Actors Play: Actor-Centered Institutionalism in Policy Research*. Boulder, CO: Westview Press.
- , 1997b: Introduction: The Problem-solving Capacity of Multi-level Governance. In: *Journal of European Public Policy* 4(4), 520–538.
- , 1998: Die Problemlösungsfähigkeit der Mehrebenenpolitik in Europa. In: Beate Kohler-Koch (Hrsg.), *Regieren in entgrenzten Räumen*. Opladen: Westdeutscher Verlag.
- Schelsky, Helmut, 1965: Der Mensch in der wissenschaftlichen Zivilisation. In: Helmut Schelsky (Hrsg.), *Auf der Suche nach der Wirklichkeit – Gesammelte Aufsätze*. Düsseldorf: Diederich.
- Schluchter, Wolfgang, 1972: *Aspekte bürokratischer Herrschaft*. München: Paul List Verlag.
- Schmitz, Rudolf, 1998: *Geschichte der Pharmazie*. Eschborn: Govi-Verlag.
- Thomas, Kate E. et al., 1998: A Study of Trends in Pharmaceutical Regulatory Approval Times for Nine Major Markets in the 1990s. In: *Drug Information Journal* 32, 787–801.

-
- Voelzkow, Helmut, 1996: *Private Regierungen in der Techniksteuerung. Eine sozialwissenschaftliche Analyse der technischen Normung*. Frankfurt a.M.: Campus.
- Vogel, David, 1981: The »New« Social Regulation in Historical and Comparative Perspective. In: Thomas K. McCraw (Hrsg.), *Regulation in Perspective*. Boston, MA: Harvard University, 155–185.
- , 1998: The Globalization of Pharmaceutical Regulation. In: *Governance: An International Journal of Policy and Administration* 11, 1–22.
- Vos, Ellen, 1999: *Institutional Frameworks of Community Health and Safety Regulation – Committees, Agencies, and Private Bodies*. Oxford: Hart Publishing.
- Weber, Max, 1972: *Wirtschaft und Gesellschaft. Grundrisse der verstehenden Soziologie*. 2. Halbband. 5. rev. Auflage. Tübingen: Mohr.