Neufassung der Leitlinie zur „Guten Klinischen Praxis“ (ICH-GCP E6 R3) tritt zum 23.07.2025 in Kraft

Die Leitlinie zur „Guten Klinischen Praxis“ (ICH-GCP) definiert seit 1996 einen international anerkannten ethischen und wissenschaftlichen **Qualitätsstandard** für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen. Am 23.07.2025 trat die dritte Neufassung der Leitlinie („E6R3“) im europäischen Raum in Kraft. Sie sollte im Kontext mit den Leitlinien E8R1 (General Considerations for Clinical Trials) und E9R1 (Statistical Principles for Clinical Trials) gelesen werden.

Folgende **Aspekte** stehen **im Fokus** der Neufassung:

- **Innovationen** im Design, der Technologie und den operativen Ansätzen klinischer Prüfungen, Dezentralisierung und Digitalisierung
- **Rationalisierung** der Arzneimittelentwicklung
- **Risikobasierte**, verhältnis- und zweckmäßige Durchführung klinischer Prüfungen
- **Qualität durch Design**, Vermeidung unnötiger Komplexität
- Verbesserung und **Vereinfachung des Prozesses der Einwilligung** nach Aufklärung
- **Transparenz** durch die Registrierung klinischer Prüfungen und die Berichterstattung über die Ergebnisse

Neben der inhaltlichen Überarbeitung wurde die Leitlinie auch wie folgt **neu strukturiert**:

- Die **Einleitung** beschreibt den Anwendungsbereich und den Aufbau der Leitlinie.
- Die **Prinzipien** beschreiben die grundlegenden Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung.
- **Annex I** präzisiert, wie diese Prinzipien konkret umzusetzen sind. Es besteht aus den Kapiteln Ethikkommission, Prüfer, Sponsor und Datenverwaltung.
- Die drei **Appendices** beschreiben den Inhalt von Prüferbroschüre und Studienprotokoll und die sonstigen essentiellen Studiendokumente.
- Das **Glossar** umfasst die relevanten Definitionen.

Annex 2 zur Leitlinie wird in den nächsten Monaten fertiggestellt und befasst sich mit dezentralisierten und pragmatischen Elementen in klinischen Studien und Real World Daten.

Die Leitlinie ist hier abrufbar: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf

Anwendbarkeit: Diese Leitlinie gilt für interventionelle klinische Prüfungen von Prüfpräparaten, die bei den Zulassungsbehörden eingereicht werden sollen. Die GCP-Grundsätze können auch auf andere interventionelle klinische Prüfungen von Prüfpräparaten anwendbar sein. So wird von vielen öffentlichen Förderern die Einhaltung der Prinzipien von GCP auch bei Studien nach Berufsordnung verlangt. Die Leitlinie selber hat keinen Gesetzesstatus, ist aber gemäß der EU-Verordnung für Arzneimittel (EU-V 536/2014) verbindlich.

Für Studien von Medizinprodukten und in-vitro-Diagnostika gelten entsprechende ISO-Normen (ISO 14155, ISO 20916).

Die **Prinzipien** der Guten Klinischen Praxis sind:

- Einhaltung der Deklaration von Helsinki, GCP, gesetzlichen Vorgaben (Datenschutz)
- Aufklärung und Einwilligung
- Begutachtung durch unabhängige Ethikkommissionen, vor und während der Studie
- Wissenschaftlich fundiertes Studienkonzept

- Adäquate Qualifikation des beteiligten Personals
- Effiziente Qualitätssicherungs- und kontrollmechanismen bei der Planung und Durchführung der Studie
- Risikobasierte Verfahren, Maßnahmen und Ansätze
- Durchdachte Studienprotokolle und Funktionspläne
- Hohe Datenqualität, geeignete (Computer-)Systeme und Prozesse, sichere Archivierung, Registrierung und Veröffentlichung
- Klare Abgrenzung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten
- GMP-konforme Herstellung und prüfplankonforme Verabreichung der Studienmedikation

Kapitel 1: Ethikkommissionen

- Ethikkommissionen überprüfen neben wissenschaftlichen und medizinischen vor allem die ethischen Aspekte einer klinischen Prüfung, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer zu gewährleisten, vor allem von vulnerablen Gruppen (z.B. Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Personen).
- Dazu begutachten die Ethikkommissionen unter anderem das Studienprotokoll, die Angaben zum Prüfpräparat, das Vorgehen bei Rekrutierung und Aufklärung, sowie alle Dokumente, die der Prüfungsteilnehmer erhält, und überprüfen die Eignung der Prüfstelle und die Höhe und Zahlungsmodalitäten eventueller Entschädigungszahlungen. Die Aufwandsentschädigung darf keine unzulässige Beeinflussung darstellen und muss in der Patienteninformation beschrieben sein.
- Sie bestehen aus mindestens fünf Mitgliedern, wovon mindestens ein Mitglied von der Institution/dem Prüfzentrum unabhängig ist. Nur Mitglieder, die vom Prüfer und vom Sponsor unabhängig sind, sind stimmberechtigt. Prüfer, Sponsoren oder auch sachverständige Spezialisten können zu den Sitzungen geladen werden, um Sachverhalte zu erörtern.
- Die Ethikkommissionen geben sich eine Geschäftsordnung, in der Zusammensetzung, Prozesse, Sitzungsordnung, beschleunigtes Begutachtungsverfahren, Umgang mit geringfügigen Änderungen, fortlaufende Überwachung, Pflichten zur Information der Ethikkommission über sicherheitsrelevante Ereignisse und neue Erkenntnisse zum Prüfpräparat geregelt sind. Sie führen Aufzeichnungen über ihre Mitglieder (inklusive Qualifikation) und Sitzungen und dokumentieren ihre Entscheidungen schriftlich. Diese Dokumentation sollte auf Anfrage den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt werden.
- Die Ethik-Kommission sollte außerdem die laufende klinische Prüfung in Abständen überprüfen, die dem Grad des Risikos für die Teilnehmer entsprechen.

Kapitel 2: Prüfer

- Für den Prüfer ergeben sich durch die Neufassung der Guten Klinischen Praxis keine grundlegend neuen Pflichten, aber es gibt einige Konkretisierungen und auch Erleichterungen.
- Es wird darauf hingewiesen, dass der Prüfer für alle Aufgaben, die er an Dritte delegiert, verantwortlich bleibt (Investigator Oversight). Selbst wenn der Sponsor die entsprechenden Dienstleister ausgesucht hat, bleibt der Prüfer für deren Überwachung verantwortlich. Dafür müssen die notwendigen Prozesse etabliert werden.
- Der Begriff „Prüfstelle“ wurde erweitert: „Der/die Ort(e), an dem/denen prüfungsbezogene Aktivitäten unter der Aufsicht des Prüfers/der Einrichtung durchgeführt und/oder koordiniert werden“. Dies eröffnet die Möglichkeit für dezentrale Patientenvisiten.
- Das Prüfprodukt muss künftig nicht mehr direkt durch die Prüfstelle ausgegeben werden, sondern kann auch an lokale Apotheken, Gesundheitszentren oder an den Teilnehmer selber ausgeliefert werden. Die Applikation kann auch durch medizinischem Fachpersonal außerhalb

der Prüfstelle erfolgen. Der Umfang der Überwachung durch den Prüfer ist dabei u.a. abhängig vom Risikopotential des Prüfproduktes, den Lagerungsbedingungen und der Applikationsart sowie dem Zulassungsstatus.

- Bei der Aufklärung kann der Prüfer auf Videos oder interaktive Methoden zurückgreifen, und auch eine elektronische Einwilligung ohne Besuch im Prüfzentrum ist möglich, sofern dies die nationalen Gesetze zulassen. Die Identität der Teilnehmer muss zweifelsfrei festgestellt werden. Der Prozess der Aufklärung und Einwilligung und die verwendeten Materialien/Medien müssen den Charakteristika der Zielpopulation und deren Technikaffinität angemessen sein und mit der Ethikkommission abgestimmt werden.
- Routineuntersuchungen im Rahmen einer klinischen Prüfung müssen nicht zwingend von delegiertem Studienpersonal ausgeführt werden.
- Der Prüfer sollte alle Abweichungen vom Prüfplan dokumentieren. Zusätzlich zu den vom Prüfer selbst festgestellten Abweichungen können ihm vom Sponsor Abweichungen vom Prüfplan mitgeteilt werden., die für die Studienteilnehmer und die Durchführung der Studie relevant sind . In beiden Fällen sollte der Prüfer die Abweichungen überprüfen und bei Abweichungen, die als wichtig erachtet werden, die Abweichung erläutern und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergreifen, um eine Wiederholung zu verhindern.
- Beim Umgang mit Computersystemen wird der Prüfer verpflichtet, die Sicherheit, Vertraulichkeit und Integrität seiner Daten sicherzustellen. Die Zuständigkeiten für die in einer klinischen Prüfung verwendeten Computersysteme sind zweifelsfrei festzulegen (Sponsor, Prüfer, Dienstleister). Das Prüfteam muss angemessen geschult sein, und es müssen klar definierte Zugangs- und Archivierungsregelungen bestehen.
- Elektronische Patientenakten benötigen einen Prüfpfad (Audit trail) , der eine Nachverfolgung von Datenänderungen ermöglicht. Die Daten der Teilnehmer müssen für Monitore, Auditoren und Inspektoren zugänglich sein, ohne dass in die Daten anderer Patienten Einblick genommen werden kann.
- Die Quelldaten sollten genau definiert, zeitnah bewertet und unter Vermeidung unnötiger Transkriptionsschritte in das Datenerfassungssystem der Studie eingegeben werden. Erst mit der (elektronischen) Unterschrift des Prüfers werden die Daten zur Auswertung freigegeben.

Kapitel 3: Sponsor

- Der Sponsor soll sich bei der Studienplanung auf valide wissenschaftliche Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit stützen und frühzeitig qualitätskritische Daten und Prozesse identifizieren.
- Die Studiendokumente sollen zweckmäßig, verständlich und konsistent sein, beim Protokoll sollen Durchführbarkeit und die Vermeidung unnötiger Belastungen für Prüfer und Teilnehmer im Vordergrund stehen.
- Bei der Studienplanung und der Konzeption von studienspezifischen Computersystemen sollen sowohl Teilnehmer als auch Angehörige von Gesundheitsberufen mit einbezogen werden.
- Der Sponsor sollte sicherstellen, dass der Prüfer rechtzeitig Zugang zu den Prüfungsdaten seiner Prüfungsteilnehmer hat, einschließlich relevanter Daten aus externen Quellen (z. B. zentrale Labordaten, zentral ausgelesene Bildgebungsdaten und ggf. ePRO-Daten). Dies ist Voraussetzung dafür, dass der Prüfer seine Prüfungsteilnehmer fortlaufend überwachen und ihre Sicherheit gewährleisten kann („Investigator Oversight“).
- Die Aufgaben des Sponsors im Rahmen des „Sponsor Oversight“ werden detailliert beschrieben. Die risikobasierte Auswahl und fortlaufende Überwachung der unterschiedlichen Projektpartner und die adäquate Reaktion auf Qualitätsmängel und Abweichungen stehen hierbei im Fokus. Es sollen Systeme etabliert werden, mit denen schwerwiegende Abweichungen vom Prüfplan, den Prüfverfahren und den gesetzlichen Bestimmungen an den Sponsor gemeldet werden können.

Der Sponsor soll prüfungsspezifische Kriterien für die Einstufung von Prüfplanabweichungen als „wichtig“ festlegen. Geeignete Eskalationsstrategien sowie angemessene korrektive und präventive Maßnahmen sind soweit möglich schon bei der Studienplanung vorzusehen.

- Die Sponsorverantwortlichkeiten können im Rahmen eines Co-Sponsorings vertraglich aufgeteilt werden.
- Die Auslieferung des Prüfproduktes vom Sponsor an den Prüfer darf erst nach Erfüllung aller Voraussetzungen durch die Prüfstelle erfolgen. Es sind Vorkehrungen zu treffen, um die Produktintegrität, die protokollgemäße Verwendung des Produkts und die Sicherheit der Teilnehmer sowie die Verblindung zu gewährleisten. Angemessene Anleitungen zum Umgang mit dem Prüfprodukt (sichere Entgegennahme, Handhabung, Lagerung und Abgabe, Rücknahme von unbenutzten Produkten) für Prüfer und/oder Teilnehmer sind zu erstellen.
- Bei komplexeren oder sicherheitskritischen Studien kann die Einsetzung von unabhängigen Kommittees zur Beurteilung von Studienverlauf, Sicherheit und Wirksamkeit sowie zu Empfehlungen zur weiteren Studiendurchführung bzw. von verblindeten Kommittees zur Endpunktbewertung/-beurteilung sinnvoll sein.
- Beim Monitoring gewinnen Fern- (remote) und zentralisierte Verfahren gegenüber dem Vor-Ort-Monitoring zunehmend an Bedeutung.

Kapitel 4: Verwaltung der Daten

- Die Verantwortlichkeiten für die Systeme müssen klar definiert sein. Alle GCP-relevanten Computersysteme und Prozesse sind vor ihrem Einsatz zu validieren. Datenerfassungssysteme (auch die der Quelldaten) müssen dokumentierte Datenkorrekturen ermöglichen (Audit Trail). Es sollten dokumentierte Prozesse für Datenerhebung, -verarbeitung und -verwaltung existieren, und die Nutzer sollten geeignet geschult sein und bei Bedarf technisch unterstützt werden (Helpdesk). Probleme mit den Systemen sind zu erfassen, zu bewerten und zu beheben.
- Die Aufbereitung der Datensets für die Analyse hat nach einem definierten Prozess zu erfolgen und ist zu dokumentieren (Validierung, Überprüfung, Abgleich von Datenbanken oder Datensätzen, Berichtigung von Fehlern, Auswirkungen von Protokollabweichungen, Festlegung der Datenanalysesätze gemäß statistischem Analyseplan). Vor wichtigen Meilensteinen (z.B. Zwischenauswertungen) sollte der Sponsor vom Prüfer eine Verifizierung der Daten verlangen (Unterschrift).
- Für geeignete Sicherheitsmaßnahmen und -kontrollen ist Sorge zu tragen, ebenso für Notfallverfahren bei Systemausfall.
- Die Systeme müssen eine ordnungsgemäße und verlässliche Randomisierung sowie Ver/Entblindung und ggf. automatische Berechnungen (z.B. Dosisanpassungen) ermöglichen, sowie über eine definierte Benutzerverwaltung verfügen. Die Systeme sind so aufzusetzen, dass eine unabsichtliche Verblindung sicher ausgeschlossen wird. Datenübertragung zwischen den Systemen sowie Datenmigration sind so zu regeln, dass Integrität und Vertraulichkeit gewährleistet sind.
- Für eine ordnungsgemäße Archivierung und fristgerechte Löschung der Daten ist zu Sorge zu tragen.

Appendices: In den Appendices wird der Inhalt von Prüferbroschüre, Studienprotokoll sowie die essentiellen Studiendokumente gelistet.

Glossar: Im Glossar wurden einige Definitionen medienneutral formuliert, um die Digitalisierung und Dezentralisierung abzubilden, andere aktualisiert.