



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas

reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con Productos de Terapia Avanzada

Middelkoop, E.; Gardien, K.L.M.; Brouwer, K.M.; Waaijman, T.; Uhrich, M.M.W.; Gibbs, S.; Ulrich, M.M.W.

Publication date

2016

Document Version

Final published version

Published in

Heridas y Cicatrización

License

CC BY-NC-ND

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Middelkoop, E., Gardien, K. L. M., Brouwer, K. M., Waaijman, T., Uhrich, M. M. W., Gibbs, S., & Ulrich, M. M. W. (2016). Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas: reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con Productos de Terapia Avanzada. *Heridas y Cicatrización*, 6(4), 6-10.
http://heridasycicatrizacion.es/images/site/archivo/2016/Revista_SEHER_6_4_13_DIC_2016_Completa.pdf

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

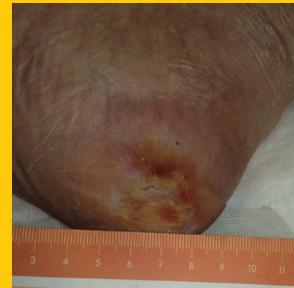
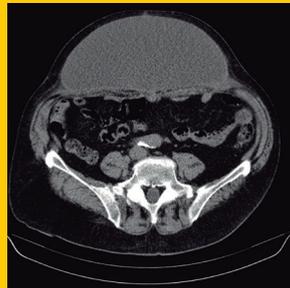
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (<https://dare.uva.nl>)

H & C

nº 4
DICIEMBRE
2016
VOLUMEN 6
Trimestral

Heridas y Cicatrización



Editorial: La OMS nos "guía" en la prevención de la infección de la herida quirúrgica
• **Revisión:** Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas: reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con Productos de Terapia Avanzada • **Artículo original:** Manejo del paciente crítico con necrosis epidérmica tóxica en la unidad de quemados • **Caso Clínico:** Seroma abdominal organizado gigante. Comparativa de dos casos • Utilización de cadexómero yodado en el abordaje de una UPP de talón grado IV. Abordaje del tejido necrótico asociado a infección • **Revista de Prensa** • **Imagen del mes:** Apósitos de adhesión bacteriana, otra alternativa en la curación de heridas • **Normas de publicación**

Editorial

- La OMS nos “guía” en la prevención de la infección de la herida quirúrgica 03
XAVIER SANTOS HEREDERO

Revisión

- Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas:
reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con
Productos de Terapia Avanzada 06
E. MIDDELKOOP, KLM. GARDIEN, KM. BROUWER, T. WAAIJMAN, S. GIBBS, MMW. ULRICH, DUTCH OUTBACK STUDY GROUP

Artículo original

- Manejo del paciente crítico con necrosis epidérmica tóxica
en la unidad de quemados..... 11
EDGAR MAURICIO AVELLANEDA OVIEDO, PILAR VÁZQUEZ LÓPEZ, ESTHER RODRÍGUEZ PÉREZ, PABLO PALACIOS GARCÍA,
SARA ALICIA GONZÁLEZ PORTO, ALBA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Caso Clínico

- Seroma abdominal organizado gigante. Comparativa de dos casos..... 19
XÈNIA GARRIGÓS SANCRISTOBAL, JOSEP PRAT ESCAYOLA

- Utilización de cadexómero yodado en el abordaje de una UPP de talón grado IV.
Abordaje del tejido necrótico asociado a infección..... 25
JUAN CARLOS PEÑA MARTÍNEZ

- Revista de Prensa 31
CAPDEVILA I.A.

La imagen del mes

- Apósitos de adhesión bacteriana, otra alternativa en la curación de heridas 34
YOLANDA MELERO DEL RÍO

- Normas de publicación..... 36

Editorial

- WHO "guides" us in the prevention of the surgical wound infection 03
XAVIER SANTOS HEREDERO

Review

- Outcome of burns treated with autologous cultured proliferating epidermal cells;
Advanced therapy medicinal products regulations and
Implications for interantional clinical trials..... 06
E. MIDDELKOOP, KLM. GARDIEN, KM. BROUWER, T. WAAIJMAN, S. GIBBS, MMW. ULRICH, DUTCH OUTBACK STUDY GROUP

Original article

- Management of critical patient with toxic epidermal
necrosis in a burns unit 11
EDGAR MAURICIO AVELLANEDA OVIEDO, PILAR VÁZQUEZ LÓPEZ, ESTHER RODRÍGUEZ PÉREZ, PABLO PALACIOS GARCÍA,
SARA ALICIA GONZÁLEZ PORTO, ALBA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Case Report

- Abdominal organized giant seroma. Comparing two cases..... 19
XÈNIA GARRIGÓS SANCRISTOBAL, JOSEP PRAT ESCAYOLA

- Using iodized cadexomer in addressing one heel UPP grade IV.
Addressing necrotic tissue associated with infection..... 25
JUAN CARLOS PEÑA MARTÍNEZ

- Press Review..... 31
CAPDEVILA I.A.

Image of the month

- Bacterial adhesion dressings, another alternative in wound healing 34
YOLANDA MELERO DEL RÍOA

- Standards Publication..... 36

Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas: reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con Productos de Terapia Avanzada

E. MIDDELKOOP^{*1,2}, KLM. GARDIEN¹, KM. BROUWER¹, T. WAAIJMAN³, S. GIBBS^{3,4,5}, MMW. ULRICH², DUTCH OUTBACK STUDY GROUP⁶

¹DEPT. CIRUGÍA PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y CIRUGÍA DE LA MANO – INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN MOVE, VU UNIVERSITY MEDICAL CENTER – AMSTERDAM – PAÍSES BAJOS

²ASOCIACIÓN HOLANDESA DE UNIDADES DE QUEMADOS – HOSPITAL DE LA CRUZ ROJA BEVERWIJK – PAÍSES BAJOS

³DEPT. DERMATOLOGÍA, VU UNIVERSITY MEDICAL CENTER – AMSTERDAM – PAÍSES BAJOS

⁴A-SKIN BV, VU UNIVERSITY MEDICAL CENTER, AMSTERDAM, PAÍSES BAJOS

⁵DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR ORAL, CENTRO ACADÉMICO DE ODONTOLOGÍA DE AMSTERDAM (ACTA), ÁMSTERDAM, PAÍSES BAJOS

⁶VÉASE AGRADECIMIENTOS

*Autora para correspondencia: emiddelkoop@burns.nl

Recibido: 9 de Junio de 2016 – Aceptado: 10 de Julio de 2016

Traducción al español por el comité editorial de H&C

Resumen

Introducción. Los Productos de Terapia Avanzada (ATMPs) son considerados el siguiente paso para mejorar la evolución de las quemaduras. Sin embargo, existen serios obstáculos para su aplicabilidad con respecto al reglamento internacional vigente. Aparte de las exigencias reglamentarias para los ensayos clínicos, la medición de los resultados ha llegado a ser importante para la investigación clínica.

Objetivo. Investigamos un producto ATMP que contiene células epidérmicas autólogas para la mejora de la cicatrización de heridas en grandes quemados.

Método. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en 40 pacientes adultos con lesiones agudas por quemaduras de espesor total. El tratamiento experimental consistió en injertos de piel de espesor parcial (SSG) en combinación con células epidérmicas autólogas cultivadas, sembradas en un medio de colágeno, que es un producto ATMP. Esto se comparó con el tratamiento estándar, que era SSG solamente. El objetivo primario obtenido fue el cierre de la herida después de 5-7 días. Los objetivos secundarios fueron los aspectos de seguridad y calidad de la cicatriz medida por la captación del injerto en el lecho de la herida, la puntuación de la cicatriz (POSAS), la colorimetría de la piel (Dermatoespectrómetro) y la elasticidad (Cutómetro).

Resultados. Cumplimos con las normativas existentes: una sala limpia para el cultivo, el permiso de Inspección de Sanidad, sistemas de calidad, el dictamen ético del Comité Central Holandés etc. La epitelización de la herida después de 5-7 días fue significativamente mejor con el tratamiento ATMP (71%) en comparación con el tratamiento estándar (67%) ($p = 0,034$, Wilcoxon), mientras que las tasas de captación de los injertos fueron similares. La calidad de la cicatriz según la evaluación de POSAS, a los 3 y 12 meses después de la quemadura, mostró mejores resultados para las heridas tratadas con células epidérmicas en cuanto al enrojecimiento, la pigmentación, el grosor, el alivio y la flexibilidad, con diferencias entre el 12 y el 23% ($p \leq 0.010$, Wilcoxon). Esto fue confirmado por los datos obtenidos de las mediciones de color y elasticidad.

Discusión. La relevancia de las células autólogas cultivadas en el resultado de la cicatriz tras sufrir quemaduras extensas está claramente apoyado por nuestros actuales resultados. Encontramos obstáculos importantes en la aplicabilidad de la reglamentación y del derecho internacional, que plantean complicaciones y falta de uniformidad internacional en relación con el estado de los productos ATMP.

Palabras Clave. ATMP – Tratamiento de quemaduras – Terapia celular – Medicina regenerativa.

Abstract

Outcome of burns treated with autologous cultured proliferating epidermal cells; advanced therapy medicinal products regulations and implications for interantional clinical trials

Background. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) are considered as the next step in reaching improvements in outcome after burns. There are, however, serious hurdles with respect to international applicability regarding regulatory issues. Next to regulatory demands for clinical trials, outcome measures have become important for clinical research.

Objective. We investigated an ATMP construct containing autologous epidermal cells for improvement of wound healing in large burn wounds.

Methods. We performed a prospective, multicenter randomized clinical trial in 40 adult patients with acute full thickness burns. Experimental treatment consisted of split thickness skin graft (SSG) in combination with cultured autologous epidermal cells, seeded in a collagen carrier, which is an ATMP product. This was compared to the standard treatment which was SSG only. Primary outcome measure was wound closure after 5-7 days. Secondary outcomes were safety aspects and scar quality measured by graft take, scar score (POSAS), skin colorimeter (DermaSpectrometer) and elasticity (Cutometer).

Results. We fulfilled the regulatory demands: Clean room culture, producer permission from Health Care Inspection, quality system, ethical judgement from the Dutch Central Committee etc. Wound epithelialization after 5-7 days was significantly better for the ATMP treatment (71%) compared to the standard treatment (67%) ($p=0.034$, Wilcoxon), whereas the take rates of the grafts were similar.

Scar quality as assessed by POSAS, at 3 and 12 months post burn, showed improved results for the wounds treated with epidermal cells for redness, pigmentation, thickness, relief and pliability, with differences between 12 and 23% ($p \leq 0.10$, Wilcoxon). This was confirmed by data from color and elasticity measurements.

Discussion. The relevance of cultured autologous cells in scar outcome after extensive burns is clearly supported by our current findings. Important hurdles in applicability were encountered in regulatory issues and international law which pose complicated, not internationally uniform demands related to the ATMP status of such constructs.

Keywords. ATMP – Burn treatment – Cell therapy – Regenerative medicine¹

INTRODUCCIÓN

La ingeniería de tejidos se define como la combinación de biomateriales y células con el fin de reemplazar el tejido dañado o disfuncional. En el tratamiento de las heridas, la piel generada por ingeniería tisular se considera el siguiente paso en la mejora para la cicatrización de las quemaduras. Los nuevos avances en la medicina regenerativa han indicado que el uso de células vivas como productos de ingeniería tisular podría producir beneficios clínicos (1) en términos de promover la curación de heridas y la reducción de la formación de cicatrices. Durante la última década, sin embargo, nuevos reglamentos han entrado en vigor, denominando la terapia celular como Productos de Terapia Avanzada (ATMPs). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) se dedica a la evaluación científica y la supervisión del acceso al mercado de los fármacos. También los ATMPs entran dentro de esta categoría. El reglamento (CE) n° 1394/2007 (2) proporciona el marco general para la producción y el uso de ATMPs en Europa. En EE.UU, tareas similares se confían a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), donde la Oficina de terapias celulares, tisulares y genéticas (OCTGT) ejerce la tarea de evaluar y supervisar el acceso al mercado de los productos ATMPs.

De acuerdo con la definición del Reglamento CE n° 1394/2007, un ATMP es un «medicamento para el uso humano

que se basa en ingeniería genética, celular o tisular” (2). Un producto de ingeniería tisular puede contener o consistir en células o tejidos de ingeniería, con el fin de regenerar, reparar o reemplazar un tejido humano, y puede contener células o tejidos de origen humano o animal viables o no viables. Por lo tanto, los sustitutos de la piel que contienen células autólogas vivas de la dermis, tejido adiposo o de origen epidérmico, son considerados como ATMPs y se rigen por la regulación asociados a éstos. Una de las principales características de estas regulaciones es que la producción de ATMPs para uso humano debe someterse a Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Para muchos laboratorios de investigación, tales condiciones son imposibles de cumplir (3).

Considerando que las BPF de los ATMPs son una cuestión importante, también el diseño de los estudios clínicos debe ser tomado en consideración. Un punto importante a tener en cuenta son los parámetros del objetivo principal. El objetivo principal en un ensayo clínico debe representar algo que afecta al paciente (4). Dependiendo de la fase del estudio (seguridad y tolerancia para los ensayos de fase I, hasta eficacia y seguridad para los ensayos de fase III y IV), el parámetro del objetivo principal será considerado como decisivo para el éxito o el fracaso del ensayo. Las medidas del objetivo principal deben cumplir unos criterios específicos. Preferiblemente, deben ser fáciles de diagnosticar, estar libres de errores de medición, directamente relacionados con

Revisión

Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas: reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con Productos de Terapia Avanzada

el parámetro que es de interés en el estudio y deben poseer la capacidad de generalizarse a una población más amplia (5). Puesto que la medición única como objetivo primario puede representar un aspecto muy limitado de la eficacia de un determinado tratamiento, se han desarrollado en los últimos años los objetivos principales compuestos. Éstos se definen como "una sola medida de efecto, basada en la combinación de objetivos individuales (4). Por ejemplo, en un ensayo clínico de cicatrización de la herida se podría plantear como objetivo principal compuesto la seguridad medida por la frecuencia de infección de la herida, en combinación con la toma de injerto y/o la tasa de cicatrización de las heridas. En general, estos parámetros se miden como: tiempo hasta el primer evento (por ejemplo, 95% de cierre de heridas) o el número de eventos durante el período de estudio (por ejemplo, número de cultivos bacterianos positivos en un determinado período de tiempo).

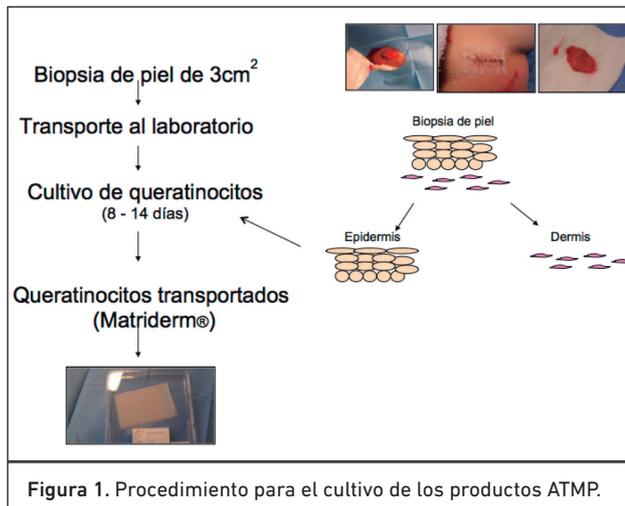


Figura 1. Procedimiento para el cultivo de los productos ATMP.

En los últimos años, hemos llevado a cabo un ensayo clínico utilizando un ATMP para el tratamiento de quemaduras en un estudio multicéntrico en los Países Bajos. Este estudio se describe a continuación.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un ensayo clínico utilizando un ATMP basado en la proliferación de células epidérmicas autólogas aplicadas en un medio de colágeno/elastina para el tratamiento de quemaduras dérmicas profundas y quemaduras de espesor completo (6). El parámetro para el objetivo primario fue la extensión de la epitelización a los 5-7 días después de la intervención. Este ensayo se llevó a cabo en los tres centros especializados de quemados de los Países Bajos: el Hospital de la Cruz Roja en Beverwijk, el Hospital Maasstad en Rotterdam, y el Hospital de Martini en Groningen. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Central Holandés para la Investigación en Seres Humanos (CCMO) (NL19048.000.07) y el comité ético de los hospitales, que se registró en Ensayos Clínicos (NCT00832156) y recibió el número EUDRACT (2007-004296-19).

PACIENTES

En total fueron 40 pacientes adultos con extensas quemaduras dérmicas profundas y de espesor total que ingresaron en los tres Centros de Quemados en los Países Bajos. Los detalles completos del estudio se publicaron previamente en otro artículo (6). La velocidad y la calidad de la cicatrización con un cuidado estándar (injertos de espesor parcial mallados, relación 1:3) se compararon con tratamiento estándar y la adición de un medio de colágeno/elastina sembrado con células epidérmicas autólogas. Dos heridas comparables fueron evaluados en cada paciente, en un diseño comparativo intraindividual. La asignación del tratamiento fue al azar. El resultado fue evaluado como el porcentaje de la epitelización en 5-7 días después del injerto (objetivo principal). Por otra parte, la toma del injerto se evaluó con los mismos cortes temporales, y se midió la calidad de la cicatriz después de 3 y 12 meses utilizando escalas y dispositivos validados y fiables (medición de la elasticidad, el color y la pigmentación, la evaluación de otras características de la cicatriz por la escala POSAS. Estos fueron los objetivos secundarios).



Figura 2. Aplicación del producto de células cultivadas durante el procedimiento quirúrgico (A) y 3 meses tras la cirugía (B).

CULTIVO DE CÉLULAS

Después de obtener el consentimiento informado, una biopsia cutánea de aproximadamente 3 cm² fue realizada de la piel no lesionada y trasladada a la sala limpia para cultivo de la A-SKIN (Amsterdam, Países Bajos). Las células epidérmicas se aislaron y se cultivaron durante varios días, y finalmente se sembraron a una densidad de 50.000 células/cm² en un medio de colágeno con un tamaño de 148x105x1mm (MatriDerm®, MedSkin Solutions, Billerbeck, Alemania) (Figura 1). Después de 2-5 días de esta construcción se transportó al respectivo centro de quemados y se injertó en el paciente durante el procedimiento quirúrgico.

RESULTADOS

Se seleccionaron los medios de cultivo para su uso clínico. Las salas limpias se utilizaron para cultivar los productos ATMP, para los cuales se obtuvo el permiso de la Inspección de Atención Sanitaria Holandesa. Se estableció un sistema de calidad que permitió la comprobación de la viabilidad de las células antes del injerto en los pacientes. El tiempo medio total del cultivo hasta el injerto fue de 12,6 días.

La epitelización de las heridas fue ligera pero significativamente más avanzada en las heridas tratadas mediante ATMPs frente al tratamiento estándar a los 5-7 días después de la operación: 71% frente a 67% (p = 0,03, Wilcoxon). A pesar de que este aumento parecía pequeño, se observaron mejoras notables en la calidad de la cicatriz después de 3 y 12 meses en las heridas tratadas mediante ATMPs en comparación con el tratamiento estándar (que se ilustra en la Figura 2), según lo establecido por POSAS y la medición de la pigmentación de la cicatriz (Dermatoespectrómetro), la elasticidad de la cicatriz medido por Cutómetro a los 3 meses y el color de la cicatriz (Dermatoespectrómetro) a los 12 meses (Tabla 1, Tabla 2).

DISCUSIÓN

En este ensayo se demostró que, incluso en una población de pacientes tan heterogénea como son los pacientes con quemaduras, es posible aplicar el tratamiento ATMP con éxito, y demostrar las ventajas sobre el tratamiento estándar en términos de tasa de cicatrización de las heridas y la calidad de la cicatriz. Sin embargo, existen estrictos requisitos reglamentarios asociados con el uso de productos de terapia avanzada. Estos requisitos deben ser tomados en cuenta ya durante la fase de diseño y desarrollo de investigación del producto. Por lo tanto, el análisis del producto no sólo debe evaluar la calidad del medio de cultivo, sino también investigar el propio producto, ya que las propiedades de las células pueden cambiar bajo la influencia de diferentes medios de cultivo.

Aunque el marco jurídico de la Unión Europea (UE) fue diseñado "para garantizar la libre circulación de estos medicamentos en la UE... que garantiza el máximo nivel de protec-

ción de la salud de los pacientes" (7), cumplir todos los requisitos no es tarea fácil, especialmente para el investigador. Sin embargo, como se muestra aquí, en un grupo de investigación multidisciplinar todos los requisitos se pueden cumplir. En nuestro ensayo nosotros tratamos las regulaciones requeridas en los Países Bajos. En un ensayo multinacional, las exigencias reglamentarias serán más extensas, y los diferentes países, por desgracia, impondrán diferentes directivas. Dentro de los países que pertenecen a la UE, la importación y exportación de tejidos vivos debería ser posible a través de acuerdos legales unificados. Ésta, sin embargo, no es la situación actual en el caso de los productos de terapia avanzada (8,9). Por lo tanto, se requiere una planificación cuidadosa al llevar a cabo una investigación clínica con los ATMPs más allá de las fronteras nacionales.

A pesar de los obstáculos para la implementación clínica de la tecnología de ATMPs, sin duda los beneficios clínicos parecen compensar estos esfuerzos.

Tabla 1. Escala de evaluación de las cicatrices (pacientes y observadores). 3 y 12 meses de seguimiento.

Seguimiento		Exp.	Contr.	Mejoría	Valor p
3 meses	Observador (n = 33)	18.8	22.8	18 %	0.001
	Paciente (n = 31)	20.2	22.1	9 %	ns
12 meses	Observador (n = 27)	14.8	18.2	19 %	0.020
	Paciente (n = 27)	14.2	18.4	23 %	0.024

Exp.=tratamiento experimental, Contr.=control (tratamiento estándar).

Los valores bajos representan mejor calidad de la cicatriz.

Tabla 2. Medidas del color de la cicatriz, pigmentación (Dermatoespectrómetro) y elasticidad (cutómetro) en 3 y 12 meses de seguimiento.

Seguimiento		Exp.	Contr.	Mejoría	Valor p
3 meses (n = 33)	Melanina Índice	7.5	10.8	31 %	0.002
	Eritema Índice	7.4	9.2	20 %	0.088
	(n=31) Elasticidad	0.57	0.5	14 %	0.039
12 meses (n = 28)	Melanina Índice	3.3	5.4	39 %	0.011
	Eritema Índice	2.3	3.8	39 %	0.025
	(n=25) Elasticidad	0.67	0.62	8 %	0.323

Revisión

Resultado de las quemaduras tratadas mediante cultivo de células epidérmicas autólogas: reglamentos e implicaciones para ensayos clínicos internacionales con Productos de Terapia Avanzada

Los índices de melanina y eritema representan los valores medidos por el Dermopectrómetro para los respectivos valores medidos en zona cicatricial con respecto a los valores medidos en piel normal. Los valores más bajos representan mayor similitud con la piel normal.

La elasticidad representa el respectivo parámetro medido por cutómetro dividido por el valor de la piel normal. Los valores más altos representan mayor similitud a la piel normal.

AGRADECIMIENTOS

Se recibió una donación para apoyar este estudio de la Dutch Burns Foundation (concesión no. 07,116). Parte de este trabajo fue apoyado por la Comisión Europea dentro del 7º Programa Marco (acuerdo de subvención no.

FP7-HEALTH-279024). El Prof. S. Gibbs es co-fundador de la empresa A-Skin BV.

También damos las gracias a los nuevos miembros del Grupo de Estudio holandés:

- Centro de Quemados Beverwijk: MCT Bloemen, RE Marck, FRH Tempelman, AFPM Vloemans, PPM van Zuijlen, RS Breederveld.
- Centro de Quemados Groningen: GIJM Beerthuisen, MK Nieuwenhuis, J Hiddingh.
- Centro de Quemados de Rotterdam: J Dokter, ME van Baar, H Hofland, N Trommel.
- Departamento de Dermatología, Centro Médico Universitario VU: M. Breetveld.
- A-Skin BV, Amsterdam, Países Bajos: M Thon, MSP Haasjes. ●

Bibliografía

- [1] HIRT-BURRI N1, RAMELET AA, RAFFOUL W, DE BUYS ROESSINGH A, SCALETTA C, PIOLETTI D, APPLGATE LA. Biologicals and fetal cell therapy for wound and scar management. *ISRN Dermatol.* 2011;2011:549870.
- [2] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf (June 9, 2016).
- [3] PEARCE KF, HILDEBRANDT M, GREINIX H, SCHEDING S, KOEHL U, WOREL N, APPERLEY J, EDINGER M, HAUSER A, MISCHAK-WEISSINGER E, DICKINSON AM, LOWDELL MW. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy* 2014; 16:289-297.
- [4] <http://www.fda.gov/downloads/Training/ClinicalInvestigatorTrainingCourse/UCM283378.pdf> (June 9, 2016).
- [5] <http://www.consort-statement.org/> (June 9, 2016).
- [6] GARDIEN KL, MARCK RE, BLOEMEN MC, WAAIJMAN T, GIBBS S, ULRICH MM, MIDDELKOOP E, GROUP DO. Outcome of Burns Treated with Autologous Cultured Proliferating Epidermal Cells: A Prospective Randomized Multicenter Intra-Patient Comparative Trial. *Cell Transplant.* 2016;25(3):437-48.
- [7] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000295.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bb (June 9, 2016).
- [8] RAM-LIEBIG G, BEDNARZ J, STUERZEBECHER B, FAHLENKAMP D, BARBAGLI G, ROMANO G, BALSMEYER U, SPIEGELER M-E, LIEBG S, KNISPEL H. Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2015; 82-83: 181-191.
- [9] MAHALATCHIMY A. Access to advanced therapy medicinal products in the EU: where do we stand? *Eur J Health Law* 2011; 18: 305-317.