

Indacaterol/glycopyrronium reduces the risk of clinically important deterioration after direct switch from baseline therapies in patients with moderate COPD: a post hoc analysis of the CRYSTAL study

Timm Greulich¹, Konstantinos Kostikas², Mina Gaga³, Maryam Aalamian-Mattheis², Nadine Lossi⁴, Francesco Patalano², Xavier Nunez⁵, Veronica A. Pagano⁵, Robert Fogel⁶, Claus F. Vogelmeier^{1*}; Andreas Clemens^{2,7*}

¹University Medical Center Giessen and Marburg, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany; ²Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ³7th Respiratory Medicine Department, Athens Chest Hospital Sotiria, Athens, Greece; ⁴Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; ⁵TFS Develop, Barcelona, Spain; ⁶Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, United States; ⁷Heart Center Freiburg University, Cardiology and Angiology I, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany

*Contributed equally

Corresponding Author:

Dr. med. Timm Greulich

University Medical Center Giessen and Marburg

Member of the German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany

Tel: 06421/58-65078

Email: greulich@med.uni-marburg.de

S1.1. Inclusion criteria

1. Patients who have signed an informed consent form before any assessment is performed
2. Men and women aged ≥ 40 years
3. Patients with moderate COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria, 2013
4. Current or ex-smokers who have a smoking history of at least 10 pack-years
5. Patients with airflow limitation indicated by a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) $\geq 50\%$ and $< 80\%$ of the predicted normal value and a post-bronchodilator FEV_1 /forced vital capacity (FVC) < 0.7 at Visit 2 (between Day -7 to Day 1)
6. Patients who have been on a stable dose of one of the following COPD baseline treatments for at least 3 months at Visit 1 (Day -30):
 - a. Any short-acting β_2 -agonist (SABA) monotherapy (such as, but not limited to, salbutamol),
 - b. Any short-acting muscarinic antagonist (SAMA) monotherapy (such as, but not limited to, ipratropium),
 - c. Any SABA and SAMA in free or fixed-dose combination (FDC; such as, but not limited to, salbutamol/ipratropium),
 - d. Any long-acting β_2 -agonist (LABA) monotherapy (such as, but not limited to, formoterol, salmeterol or indacaterol),
 - e. Any long-acting muscarinic antagonist (LAMA) monotherapy (such as, but not limited to, tiotropium or aclidinium) except glycopyrronium bromide or

- f. Any LABA and inhaled corticosteroid (ICS) in free (such as, but not limited to, beclomethasone or fluticasone) or FDC (such as, but not limited to, salmeterol/fluticasone or formoterol/budesonide)
- 7. Patients with a modified Medical Research Council (mMRC) score ≥ 1 at Visit 1 (Day -30)

S1.2. Exclusion criteria

- 8. Patients with conditions contraindicated for treatment with or those with a history of reactions/hypersensitivity to any of the following inhalational drugs or to drugs of similar chemical classes or any component thereof: anti-cholinergic agents, long- and short-acting β_2 -adrenergic agonists, sympathomimetic amines, lactose or any other excipients of the trial medication
- 9. Patients with narrow-angle glaucoma, urinary retention or severe renal impairment (history of an estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m² within 12 months before Visit 1 [Day -30]), including those with end-stage renal disease who require dialysis
- 10. Patients with an active/clinical history of asthma
- 11. A history of malignancy of any organ system (other than localised basal cell carcinoma of the skin), treated or untreated, within the past 5 years, regardless of an evidence of local recurrence or metastases
- 12. A documented history of > 1 COPD exacerbations requiring treatment with systemic corticosteroids or antibiotics and/or hospitalisation in the past 12 months
Patients who have not had a COPD exacerbation in the past 12 months or have developed a COPD exacerbation between screening (Visit 1 [Day -30]) and baseline

(Visit 2 [Day -7]) will not be eligible but will be permitted to be re-screened after a minimum of 6 weeks after resolution of the COPD exacerbation

13. Patients who, in the judgment of the investigator, have a clinically relevant laboratory abnormality or a clinically significant condition such as (but not limited to) unstable ischaemic heart disease, left ventricular failure (New York Heart Association [NYHA] class III and IV), history of myocardial infarction, arrhythmia (excluding chronic stable atrial fibrillation), uncontrolled hypo- or hyperthyroidism, hypokalaemia or hyperadrenergic state or any condition that might compromise patient safety or compliance, interfere with evaluation or preclude study completion
14. A history of resting QTc (Fridericia preferred, but Bazett acceptable) >450 ms (men) or >460 ms (women) within 5 years before Visit 1 (Day -30)
15. Patients who are treated with glycopyrronium bromide at Visit 1 (Day -30)
Patients on non-selective β -blockers; such patients may enter the study after withdrawal of the non-selective β -blocker during a 7-day washout period
16. Patients receiving any other prohibited COPD-related medications; prohibited COPD-related medications must undergo the required washout period before Visit 2 (Day -7)
17. Patients who are, in the opinion of the investigator, known to be unreliable or non-compliant
18. Patients with a body mass index (BMI) of >40 kg/m²
19. Use of other investigational drugs within 5 half-lives of enrolment or within 30 days, whichever is longer

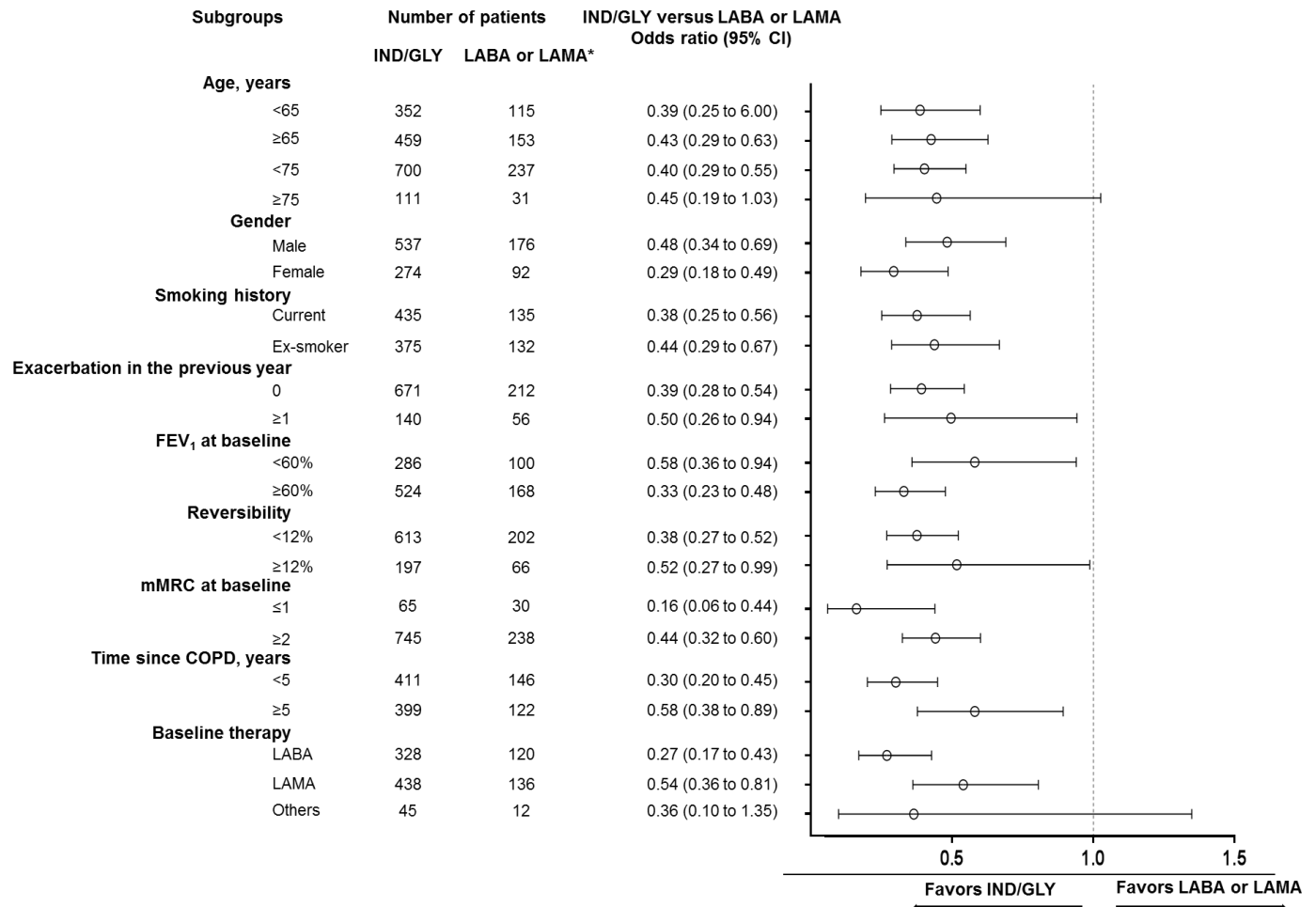
20. Pregnant or nursing (lactating) women, where pregnancy is defined as the state of a woman after conception and until the termination of gestation, confirmed by a positive human chorionic gonadotropin (hCG) laboratory test
21. Women of childbearing potential, defined as all women who are physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using effective contraception methods while being on the study treatment

Subgroup analyses

Figure S1. Odds ratio of proportion of patients with CID in different subgroups based demographics and baseline characteristics in patients who switched to IND/GLY from LABA or LAMA in (A) D1, (B) D2 and (C) D3

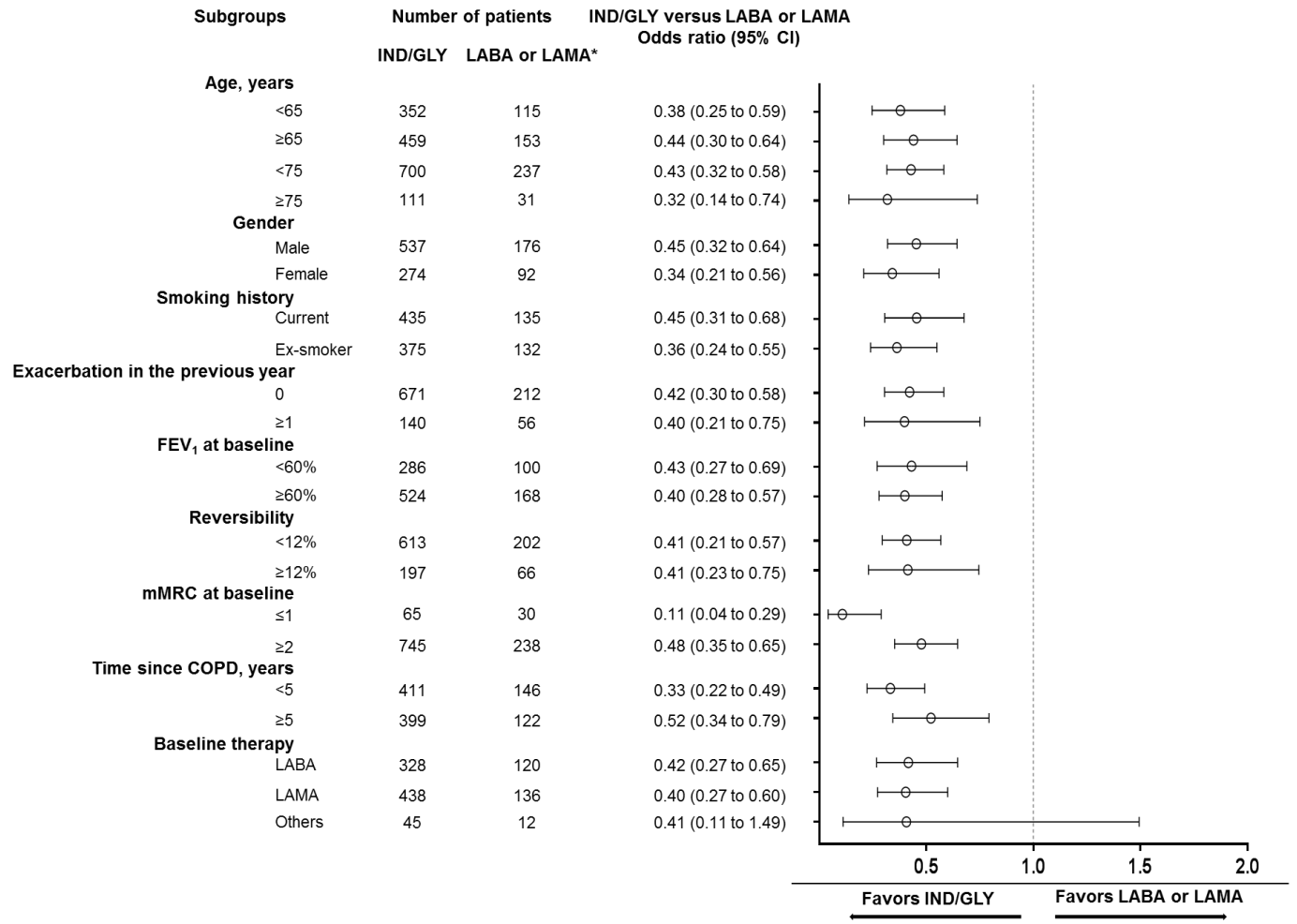
S1A. Analysis of CID in patients who switched to IND/GLY from LABA or LAMA in D1

D1: ≥ 100 mL decrease in trough FEV₁, ≥ 1 point decrease in TDI total score and AECOPD



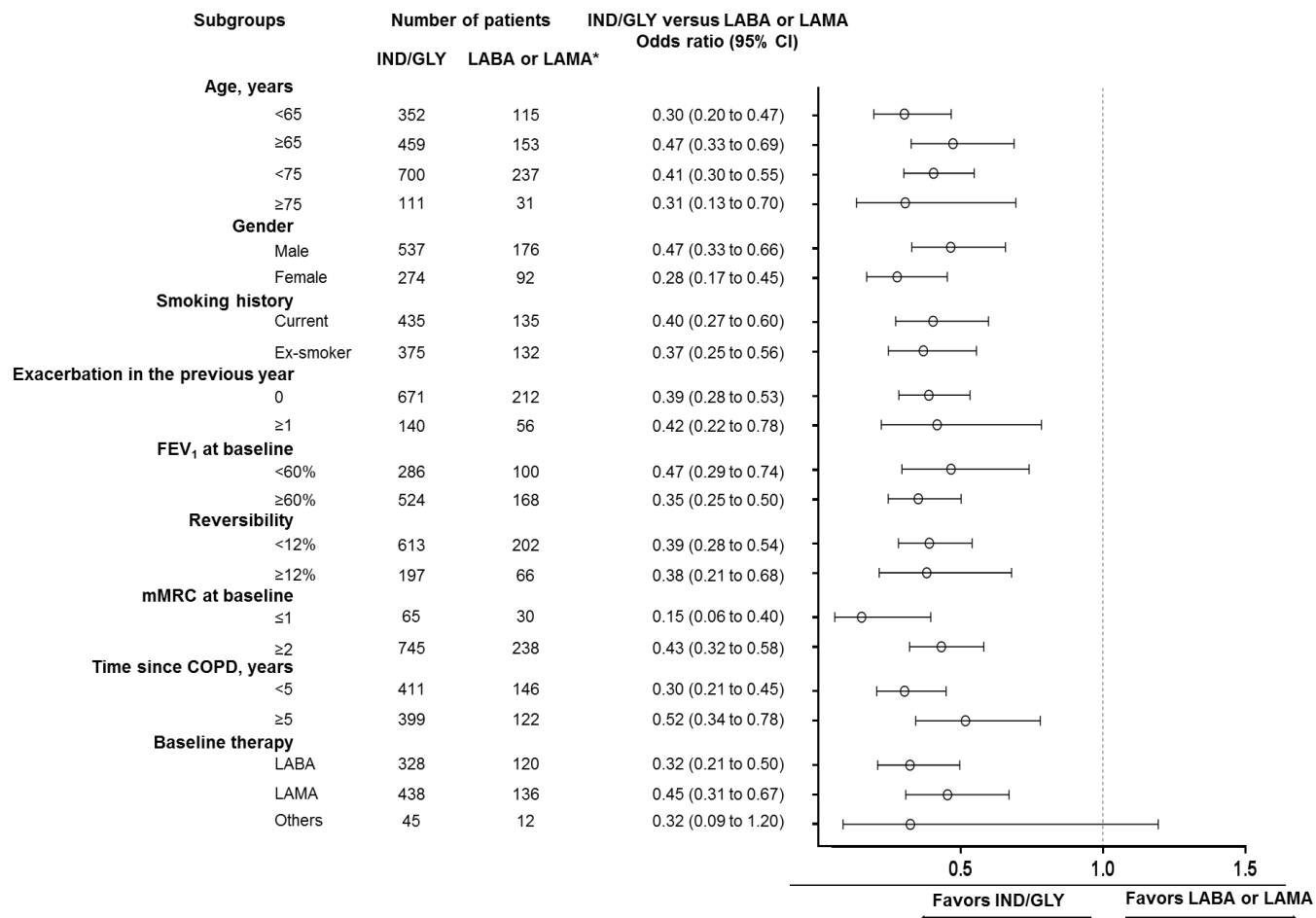
S1B. Analysis of CID in patients who switched to IND/GLY from LABA or LAMA in D2

D2: ≥ 100 mL decrease in trough FEV₁, ≥ 0.4 point increase in CCQ total score and AECOPD



S1C. Analysis of CID in patients who switched to IND/GLY from LABA or LAMA in D3

D3: ≥ 100 mL decrease in trough FEV₁, ≥ 1 point decrease in TDI total score, ≥ 0.4 point increase in CCQ total score and AECOPD



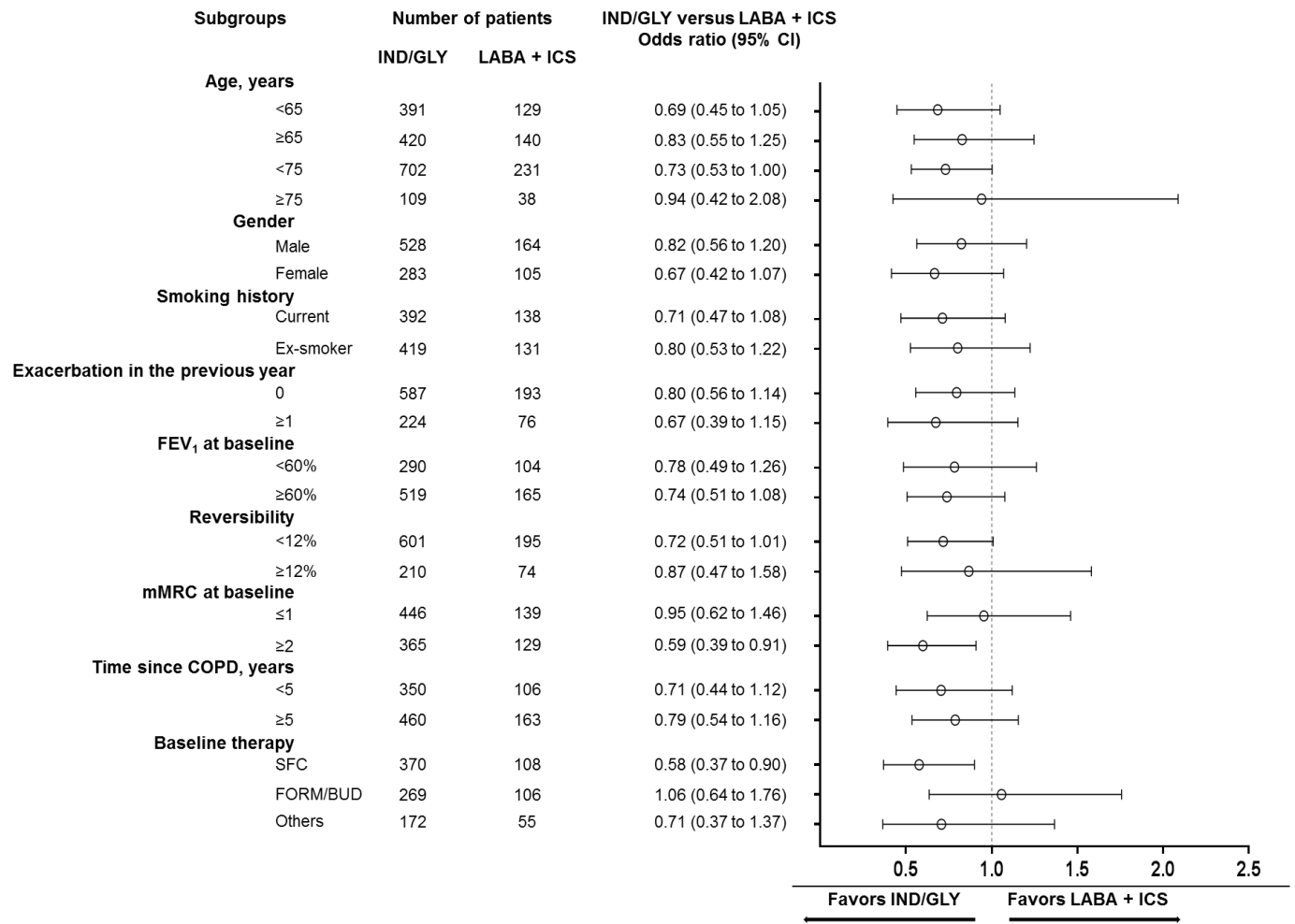
*Patients had mMRC ≥ 2

AECOPD, acute exacerbation of moderate/severe COPD; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CI, confidence interval; CID, clinically important deterioration; CCQ, clinical COPD questionnaire; D1, D2 and D3, definitions of CID; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; IND/GLY, indacaterol/glycopyrronium; LABA, long-acting β_2 -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, modified Medical Research Council; TDI, transition dyspnea index

Figure S2. Odds ratio of proportion of patients with CID in different subgroups based on demographics and baseline characteristics in patients who switched to IND/GLY from LABA + ICS in (A) D1, (B) D2 and (C) D3

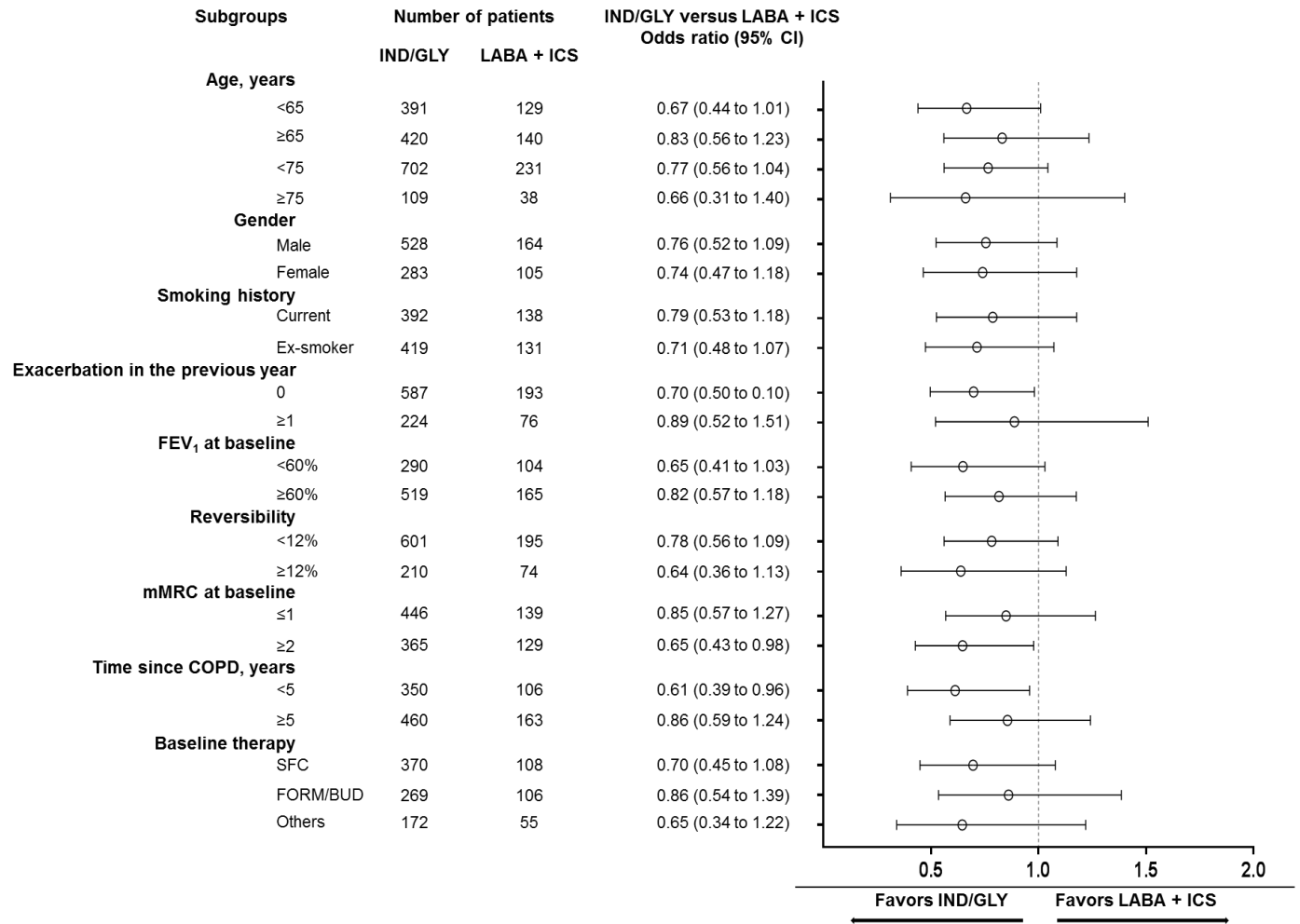
S2A. Analysis of CID in patients who switched to IND/GLY from LABA + ICS in D1

D1: ≥ 100 mL decrease in trough FEV₁, ≥ 1 point decrease in TDI total score and AECOPD



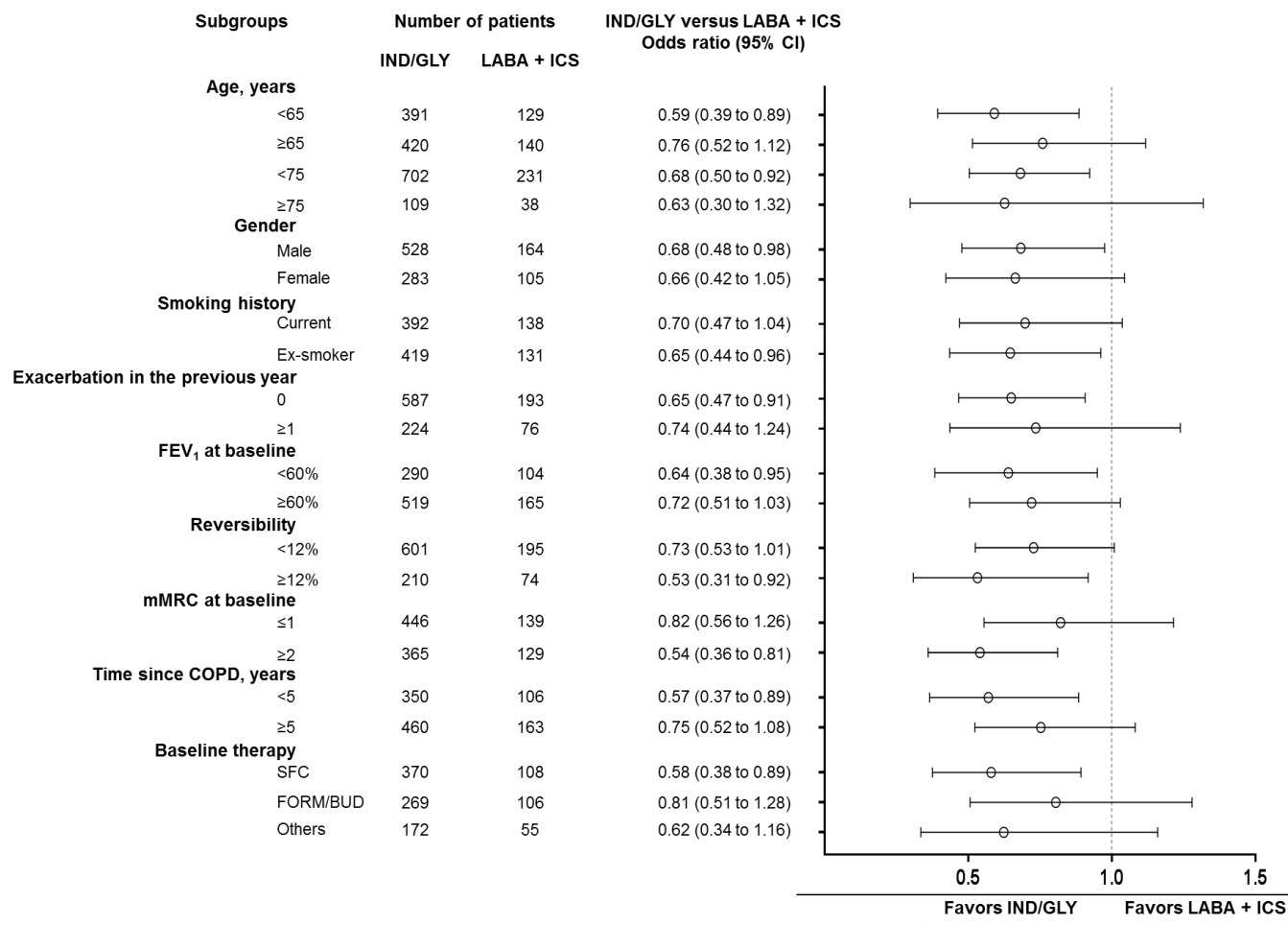
S2B. Analysis of CID in patients who switched to IND/GLY from LABA + ICS in D2

D2: ≥ 100 mL decrease in trough FEV₁, ≥ 0.4 point increase in CCQ total score and AECOPD



S2C. Analysis of CID in patients who switched to IND/GLY from LABA + ICS in D3

D3: ≥ 100 mL decrease in trough FEV₁, ≥ 1 point decrease in TDI total score, ≥ 0.4 point increase in CCQ total score and AECOPD



AECOPD, acute exacerbation of moderate/severe COPD; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CI, confidence interval; CID, clinically important deterioration; CCQ, clinical COPD questionnaire; D1, D2 and D3, definitions of CID; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroid; IND/GLY, indacaterol/glycopyrronium; LABA, long-acting β_2 -agonist; mMRC, modified medical research council; SFC, salmeterol/fluticasone; FORM/BUD, formoterol/budesonide; TDI, transition dyspnea index

S2. List of Independent Ethics Committees (IEC) or Institutional Review Boards (IRB) by study center

Ethics Committee or Institutional Review Board	Department / Organization	City, State/Province, Postal Code Country
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Ethikkommission des Landes Oberösterreich		Linz 4020 Austria
Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège		Liège NA Belgium
Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège		Liège NA Belgium
Comité d'Ethique des Hôpitaux IRIS Sud - Campus Molière Longchamp		Bruxelles NA Belgium
Comité d'Ethique UCL - St.-Luc		Bruxelles NA Belgium
Comité d'Ethique Clinique Nôtre-Dame de Grace (Gosselies)		Gosselies NA Belgium
CHU Saint-Pierre - Comité local d'ethique hospitalier		Bruxelles NA Belgium
Centre Hospitalier Peltzer - La Tourelle - CE 133		Verviers NA Belgium
Ethische Commissie AZ St.-Elisabeth		Zottegem NA Belgium

CRYSTAL CID manuscript supplementary

CPP – Ile-de-France VI	Groupe Pitié-Salpêtrière	Paris 75013 France
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Thüringen		Jena Thüringen 07751 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg		Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt		Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt		Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland-Pfalz 55116 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt		Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt		Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg		Marburg Hessen 35032 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein		Bad Segeberg Schleswig-Holstein 23795 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen	Essen Nordrhein-Westfalen 45147 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden- Württemberg	Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin	Berlin Berlin 10639 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Hamburg	Hamburg Hamburg 22083 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin	Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden- Württemberg	Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Schleswig-Holstein	Bad Segeberg Schleswig- Holstein 23795 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Schleswig-Holstein	Bad Segeberg Schleswig- Holstein 23795 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Sachsen-Anhalt	Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Sachsen-Anhalt	Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden- Württemberg	Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Schleswig-Holstein	Bad Segeberg Schleswig- Holstein 23795 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden- Württemberg	Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg		Hamburg Hamburg 22083 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg		Hamburg Hamburg 22083 Germany
Ärztekammer des Saarlandes Ethik-Kommission		Saarbrücken Saarland 66111 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg		Hamburg Hamburg 22083 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Thüringen		Jena Thüringen 07751 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztammer des Landes Sachsen	Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission der Ärztammer des Landes Sachsen	Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission der Ärztammer des Landes Sachsen	Dresden Sachsen 01099 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin	Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen	Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztammer des Landes Sachsen	Dresden Sachsen 01099 Germany
Ärztammer des Saarlandes Ethik-Kommission	Saarbrücken Saarland 66111 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer	München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer	München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer	München Bayern 81677 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock	Institut für Rechtsmedizin	Rostock Mecklenburg-Vorpommern 18055 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg		Hamburg Hamburg 22083 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster	Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin	Berlin Berlin 10639 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Thüringen	Jena Thüringen 07751 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer	München Bayern 81677 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg	Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland- Pfalz	Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland- Pfalz	Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Thüringen	Jena Thüringen 07751 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg	Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg	Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin	Berlin Berlin 10639 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin	Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden- Württemberg	Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethik-Kommission der Ärztammer Sachsen-Anhalt	Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Ethikkommission der Ärztammer Nordrhein	Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel		Kiel Schleswig-Holstein 24105 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg		Hamburg Hamburg 22083 Germany
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz		Mainz Rheinland Pfalz 55116 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg		Erlangen Bayern 91054 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt		Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein		Düsseldorf Nordrhein-Westfalen 40474 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg		Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg		Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethik-Kommission der Friedrich Schiller Universität Jena an der Medizinischen Fakultät		Jena Thüringen 07740 Germany
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer		München Bayern 81677 Germany

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein		Bad Segeberg Schleswig-Holstein 23795 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission bei der Ärztekammer Niedersachsen	Unterkommission zur Beurteilung medizinischer Forschung am Menschen	Hannover Niedersachsen 30175 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg		Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt		Halle Sachsen-Anhalt 06108 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen		Frankfurt am Main Hessen 60488 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster		Münster Nordrhein-Westfalen 48147 Germany
Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Sachsen		Dresden Sachsen 01099 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg		Cottbus Brandenburg 03044 Germany
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin		Berlin Berlin 10639 Germany
Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg		Stuttgart Baden-Württemberg 70597 Germany
National Ethics Committee (EED)		Cholargos Athens 155 62 Greece
National Ethics Committee (EED)		Cholargos Athens 155 62 Greece
National Ethics Committee (EED)		Cholargos Athens 155 62 Greece
National Ethics Committee (EED)		Cholargos Athens 155 62 Greece

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
Medical Research Council	Ethics Committee for Clinical Pharmacology	Budapest Hungary	1051
St. James's Hospita / AMNCH Research Ethics Committee		Tallaght, Dublin Ireland	Dublin 24
St. James's Hospita / AMNCH Research Ethics Committee		Tallaght, Dublin Ireland	Dublin 24
St. James's Hospita / AMNCH Research Ethics Committee		Tallaght, Dublin Ireland	Dublin 24
St. James's Hospita / AMNCH Research Ethics Committee		Tallaght, Dublin Ireland	Dublin 24
COMITATO ETICO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA CENTRO c/o AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI DI FIRENZE		FIRENZE (FI) ITALY	50134
COMITATO ETICO CATANIA 1 - c/o A.O.U. POLICLINICO-VITTORIO EMANUELE DI CATANIA		CATANIA (CT) ITALY	95123
COMITATO ETICO DELL'IRCCS S. RAFFAELE PISANA DI ROMA		ROMA (RM) ITALY	00166
COMITATO ETICO CATANIA 1 - c/o A.O.U. POLICLINICO-VITTORIO EMANUELE DI CATANIA		CATANIA (CT) ITALY	95123

CRYSTAL CID manuscript supplementary

COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLA PROVINCIA DI VICENZA PRESSO ULSS 6 VICENZA	VICENZA (VI) 36100 ITALY
COMITATO ETICO DELLE AZIENDE SANITARIE DELL'UMBRIA - CEAS UMBRIA	CORCIANO (PG) 06073 ITALY
COMITATO ETICO PALERMO 1 c/o AOU POLICLINICO P. GIACCONE DI PALERMO	PALERMO (PA) 90127 ITALY
COMITATO ETICO REGIONALE (CER) DELLE MARCHE c/o AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I-LANCISIGM SALES DI ANCONA	ANCONA (AN) 60126 ITALY
COMITATO ETICO PROVINCIALE DI VARESE c/o OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI	VARESE (VA) 21100 ITALY
COMITATO ETICO DELLA PROVINCIA DI MONZA BRIANZA c/o Ospedale San Gerardo	MONZA (MB) 20900 ITALY
COMITATO ETICO DELLA PROVINCIA DI TREVISO E BELLUNO PRESSO AZIENDA ULSS 9 TREVISO	TREVISO (TV) 31100 ITALY
COMITATO ETICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA S. LUIGI GONZAGA DI ORBASSANO	ORBASSANO (TO) 10043 ITALY
COMITATO ETICO IRST IRCCS AVR	MELDOLA (FC) 47014 ITALY
COMITATO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA NORD OVEST c/o AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA DI PISA	PISA (PI) 56126 ITALY
COMITATO ETICO SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI - AOU SUN-AORN OSPEDALE DEI COLLI	NAPOLI (NA) 80138 ITALY
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD c/o AZIENDA OSPEDALIERA 'S. GIUSEPPE MOSCATI' DI AVELLINO	AVELLINO (AV) 83100 ITALY
COMITATO ETICO ASL 1 SASSARI	SASSARI (SS) 07100 ITALY
COMITATO ETICO DELLE AZIENDE SANITARIE DELL'UMBRIA - CEAS UMBRIA	CORCIANO (PG) 06073 ITALY
COMITATO ETICO CATANIA 2 c/o AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO	CATANIA (CT) 95125 ITALY

CRYSTAL CID manuscript supplementary

NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE GARIBALDI (AORNAS GARIBALDI)		
COMITATO ETICO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA NORD OVEST c/o AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA DI PISA	NA	PISA (PI) 56126 ITALY
COMITATO ETICO INDIPENDENTE DELL'IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS		ROZZANO (MI) 20089 ITALY
COMITATO ETICO "OSPEDALI RIUNITI" DI FOGGIA		FOGGIA (FG) 71100 ITALY
COMITATO ETICO DELLA PROVINCIA DI BRESCIA c/o AO Spedali Civili		BRESCIA (BS) 25123 ITALY
COMITATO ETICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA S. LUIGI GONZAGA DI ORBASSANO		ORBASSANO (TO) 10043 ITALY
COMITATO ETICO DELLA PROVINCIA DI TREVISO E BELLUNO PRESSO AZIENDA ULSS 9 TREVISO		TREVISO (TV) 31100 ITALY
COMITATO ETICO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA CENTRO c/o AZIENDA OSPEDALIERO- UNIVERSITARIA CAREGGI DI FIRENZE		FIRENZE (FI) 50134 ITALY
COMITATO ETICO DELL'AOU CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI		BARI (BA) 70124 ITALY
COMITATO ETICO PALERMO 2 c/o AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO		PALERMO (PA) 90146 ITALY
COMITATO ETICO DELL'UNIVERSITA' SAPIENZA		ROMA (RM) 00161 ITALY
COMITATO ETICO DELL'AZIENDA SANITARIA REGIONALE DEL MOLISE (ASREM)		CAMPOBASSO (CB) 86100 ITALY
COMITATO ETICO DELL'UNIVERSITA' SAPIENZA		ROMA (RM) 00161 ITALY
COMITATO ETICO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA SUD EST presso AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE DI SIENA c/o UOC Farmacia AOUS		SIENA (SI) 53100 ITALY
COMITATO ETICO OSPEDALI RIUNITI DI FOGGIA		FOGGIA (FG) 71100 ITALY
COMITATO ETICO DELLA AUSL DI PIACENZA		PIACENZA (PC) 29100 ITALY

CRYSTAL CID manuscript supplementary

COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLE PROVINCE DI VERONA E ROVIGO PRESSO AOUI VERONA PIAZZALE LUDOVICO	VERONA (VR) 37134 ITALY
COMITATO ETICO DELLA PROVINCIA DI TREVISO E BELLUNO PRESSO AZIENDA ULSS 9 TREVISO	TREVISO (TV) 31100 ITALY
COMITATO ETICO ASL 1 SASSARI	SASSARI (SS) 07100 ITALY
COMITATO ETICO DELL'AOU CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI	BARI (BA) 70124 ITALY
COMITATO ETICO DELLA PROVINCIA DI BERGAMO c/o AO Papa Giovanni XXIII	BERGAMO (BG) 24127 ITALY
COMITATO REGIONE TOSCANA - AREA VASTA NORD OVEST c/o AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA DI PISA	PISA (PI) 56126 ITALY
COMITATO ETICO PALERMO 2 c/o AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO	PALERMO (PA) 90146 ITALY
COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLA PROVINCIA DI VICENZA PRESSO ULSS 6 VICENZA	VICENZA (VI) 36100 ITALY
COMITATO INDIPENDENTE DI ETICA MEDICA ASL BR	BRINDISI (BR) 72100 ITALY
COMITATO ETICO IRCCS PASCALE	NAPOLI (NA) 80131 ITALY
COMITATO ETICO CAMPANIA NORD c/o AZIENDA OSPEDALIERA 'S. GIUSEPPE MOSCATI' DI AVELLINO	AVELLINO (AV) 83100 ITALY
COMITATO ETICO REGIONALE DELLA LIGURIA c/o IRCCS AOU SAN MARTINO - IST ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO	GENOVA (GE) 16132 ITALY
COMITATO ETICO INTERAZIENDALE ASO S. CROCE E CARLE - AA.SS.LL. CN1, CN2 E AT	CUNEO (CN) 12100 ITALY
COMITATO ETICO DELL'AOU CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI	BARI (BA) 70124 ITALY
COMITATO ETICO CENTRALE IRCCS LAZIO - Sezione IFO-FONDAZIONE BIETTI c/o IRCCS ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI DI ROMA	ROMA (RM) 00144 ITALY

CRYSTAL CID manuscript supplementary

The Ethics Committee for Clinical Research at Pauls Stradins Clinical University Hospital Development Society		Riga LV- 1002 Latvia
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
Lithuanian Bioethics Committee		Vilnius LT-01402 Lithuania
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
REK Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk	REK Sør-Øst	Oslo Oslo 0484 Norway
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruźlicy i Chorob Płuc		Warszawa 01-138 Poland

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Komisja Bioetyczna przy Instytucie Gruzlicy i Chorob Pluc		Warszawa 01-138 Poland
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)		Lisboa 1749-004 Portugal
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Comisia Nationala de Bioetica a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale	Departament Studii Clinice	Bucuresti 020125 Romania
Local Ethics Committee of GBOU VPO Satatov State Medical University named by Razumovskiy of Ministry of Health of Russian Federation	IRB Department	Saratov (137, Bolshaya Sadovaya str.) 410054 Russian Federation
United LEC of Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases"	IRB department	6, Sosnoviy blvd, Kemerovo 650002 Russian Federation
Local Ethics Committee of State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kazan State Medical University" of Ministry of Health of Russian Federation	IRB Department	Kazan' (49, Butlerova str.) 420012 Russian Federation
Local ethics committee of Bashkir state medical university	IRB department	Ufa Lenina str. 3, 450077 Russian Federation
Local ethics committee of Bashkir state medical university	IRB department	Ufa Lenina str. 3, 450077 Russian Federation
Local Ethics Committee of Regional Clinical Hospital #4	EC Department	Chelyabinsk (81, Ostrovskogo str.) Russian Federation
LEC of First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg	IRB department	street Rentgena 10, Saint-Petersburg, 197022 Russian Federation
Ethic Committee of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University	EC Department	Moscow, Trubetskaya str., 8, bd.2 119048 Russian Federation

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Ethics Committee of State Clinical Hospital for Emergency Medical Care n.a. N.V. Solovyev of Yaroslavl Region	EC Department	Yaroslavl, street Zagorodny sad, 11 150003 Russian Federation
Ethics Committee of State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education 'Smolensk State Medical Academy' of Ministry of Healthcare of the Russian Federation	IRB Department	Smolensk (81, Krupskoy str.) 214019 Russian Federation
Expert council concerning medical ethics of RMAPO	IRB department	Moscow Barrikadnaya str., 2, bld. 1 123995 Russian Federation
Ethics Committee of Siberian State Medical University	IRB department	Tomsk, Moskovskiy tract 2g 634050 Russian Federation
LEC of First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg	IRB department	street Rentgena 10, Saint-Petersburg, 197022 Russian Federation
Local Ethics Committee of LLC "Reafan"	EC Department	Novosibirsk (14, Yadrimtsevszkaya str.), 630099 Russian Federation
LEC of First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg	IRB department	street Rentgena 10, Saint-Petersburg, 197022 Russian Federation
Local ethics committee at the Ryazan State Medical University	EC Department	Ryazan, Vysokovoltnaya str, . 9 390026 Russian Federation
LEC of The State Budgetary Institution of Healthcare of Nizhny Novgorod Region "Nizhny Novgorod Regional Hospital named after N.A. Semashko"	EC Department	Nizhny Novgorod, 603126 Russian Federation
Etická komisia pri NsP svJakuba,		Bardejov Slovakia 085 01 Slovakia
Etická komisia Prešovského samosprávneho kraja		Prešov Slovakia 080 01 Slovakia
Etická komisia Žilinského samosprávneho kraja		Žilina Slovakia 011 09 Slovakia
Etická komisia Nitrianskeho samosprávneho kraja		Nitra Slovakia 949 01 Slovakia
Etická komisia Nitrianskeho samosprávneho kraja		Nitra Slovakia 949 01 Slovakia
Etická komisia Nitrianskeho samosprávneho kraja		Nitra Slovakia 949 01 Slovakia
Etická komisia Prešovského samosprávneho kraja		Prešov Slovakia 080 01 Slovakia
Etická komisia Nitrianskeho samosprávneho kraja		Nitra Slovakia 949 01 Slovakia
Etická komisia Trenčiansky samosprávny kraja		Trenčím Slovakia 911 01 Slovakia

CRYSTAL CID manuscript supplementary

Etická komisia Žilinského samosprávneho kraja		Žilina Slovakia 011 09 Slovakia
Etická komisia Prešovského samosprávneho kraja		Prešov Slovakia 949 01 Slovakia
Etická komisia Trnavského samosprávneho kraja		Trnava Slovakia 917 01 Slovakia
Etická komisia Prešovského samosprávneho kraja		Prešov Slovakia 080 01 Slovakia
Etická komisia Košického samosprávneho kraja		Košice Slovakia 040 01 Slovakia
The Republic of Slovenia National Medical Ethics Committee		Ljubljana SI1000 Slovenia
The Republic of Slovenia National Medical Ethics Committee		Ljubljana SI1000 Slovenia
The Republic of Slovenia National Medical Ethics Committee		Ljubljana SI1000 Slovenia
The Republic of Slovenia National Medical Ethics Committee		Ljubljana SI1000 Slovenia
CEIC Hospital Universitari i Politècnic La Fe		Valencia Valencia 46026 Spain
CEIC Hospital La Ribera de Alzira		Alzira Valencia 46600 Spain
CEI Área Costa del Sol		Marbella Málaga 29603 Spain
CEIC Fundació Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina - IDIAP Jordi Gol		Barcelona Barcelona 08007 Spain
CEIC Fundació Jordi Gol i Gurina	Secretaria del CEIC/ IDIAP Jordi Gol	Barcelona Barcelona 08007 Spain
CEIC Fundació Unió Catalana de Hospitals		Barcelona Barcelona 08009 Spain
CEIC Fundació Sant Joan de Déu		Esplugues del Llobregat Barcelona 08950 Spain
CEIC Fundació d'Osona per la Recerca i l'Educació Sanitàries	Secretaria del CEIC	Vic Barcelona 08500 Spain
CEIC Fundació Unió Catalana de Hospitals		Barcelona Barcelona 08009 Spain
CEIC/CEIm Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí		Sabadell Barcelona 08208 Spain
CEIC Hospital Fundación Jiménez Díaz		Madrid Madrid 28040 Spain
Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia		Santiago de Compostela A Coruña 15781 Spain

CRYSTAL CID manuscript supplementary

CEIC Hospital Clinic de Barcelona		Barcelona Barcelona 08036 Spain
CEIC Complejo Hospitalario de Cáceres		Cáceres Cáceres 10004 Spain
CEIC Consorci Sanitari del Maresme		Mataró Barcelona 08304 Spain
CEIC del Hospital Infanta Cristina de Badajoz		Badajoz Badajoz 06005 Spain
CEIC Fundación Jiménez Díaz	Instituto de Investigación Sanitaria-FJD	Madrid 28040 Spain
CEIC Hospital Arnau de Vilanova de Valencia		València València 46015 Spain
CEIC Área de Salud de León		Ponferrada León 24071 Spain
CEIC Área 4 - Hospital Universitario Ramón y Cajal		Madrid Madrid 28034 Spain
CEIC Hospital Universtari Dr. Peset		València València 46017 Spain
CEIC de Aragón	Secretaria del CEIC	Zaragoza Zaragoza 50009 Spain
CEIC Hospital Universitari i Politècnic La Fe		Valencia Valencia 46026 Spain
CEIC Área 11 - Hospital 12 de Octubre		Madrid Madrid 28041 Spain
Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears		Palma Illes Balears 07010 Spain
CEI de Granada		Motril Granada 18600 Spain
CEI Provincial de Málaga		Málaga Málaga 29010 Spain
CEI de Córdoba		Córdoba Córdoba 14004 Spain
CEIC Area de Salud de Salamanca		Salamanca Salamanca 37007 Spain
CEIC de la Vall d'Hebron	Institut Recerca HUVH	Barcelona Barcelona 08035 Spain
Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears		Palma Illes Balears 07010 Spain
CEIC Consorcio Hospital General de Valencia		Valencia Valencia 46014 Spain
CEIC Hospital Fundación Jiménez Díaz		Madrid Madrid 28040 Spain
CEIC Hospital Clínica Benidorm		Benidorm Alicante 03501 Spain
CEIC Hospital de Sagunto I CE		Sagunto Valencia 46520 Spain
Regionala etikprövningsnämnden i Lund		Lund Lund 223 50 Sweden
Regionala etikprövningsnämnden i Lund		Lund Lund 223 50 Sweden

