

**RESEARCH PROTOCOL**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study;**

**minimally-invasive endoscopy-**

**guided surgery for spontaneous intracerebral**

**hemorrhage**

Studie naar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van  
een spontane hersenbloeding

**RESEARCH PROTOCOL**

**Version 2.1, September 17<sup>th</sup>, 2018**

**NL63100.078.17 / the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH**

The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; **minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

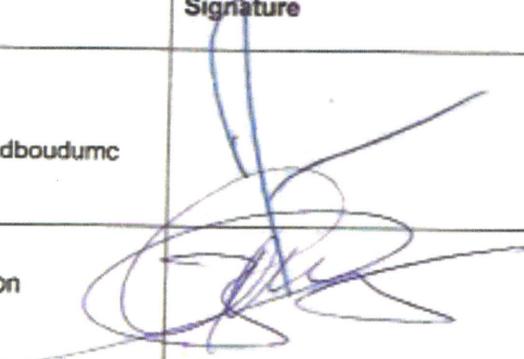
<b>Protocol ID</b>	<b>NL63100.078.17</b>
<b>Short title</b>	The Dutch ICH study
<b>EudraCT number</b>	Not applicable
<b>Version</b>	2.1
<b>Date</b>	September 17 <sup>th</sup> 2018
<b>Coordinating investigators</b>	Dr. R. Dammers, neurosurgeon, ErasmusMC  Department of Neurosurgery  P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands  Phone: +31 10 703 14 96  Email: <a href="mailto:r.dammers@erasmusmc.nl">r.dammers@erasmusmc.nl</a>
<b>Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker(s))</b>	Prof. Dr. C.J.M. Klijn, neurologist, Radboudumc  Radboud University Medical Center  Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour,  Department of Neurology (935)  P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands  Phone: +31 24 361 33 94  E-mail: <a href="mailto:karin.klijn@radboudumc.nl">karin.klijn@radboudumc.nl</a>
<b>Sponsor (in Dutch: verrichter)</b>	Radboudumc, Nijmegen
<b>Subsidising party</b>	CVON - Dutch Heart Foundation, Penumbra Inc

**NL63100.078.17 / the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH**

<b>Independent expert (s)</b>	Dr. E.J. van Dijk, neurologist, Radboudumc Dr. M.L. van Veelen-Vincent, neurosurgeon, Erasmus MC / Sophia Childrens Hospital
<b>Laboratory sites</b>	Not applicable
<b>Pharmacy</b>	Not applicable

NL63100.078.17 / the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH

**PROTOCOL SIGNATURE SHEET**

Name	Signature	Date
<b>Head of Department:</b> Prof. dr. C.J.M. Klijn Department of Neurology, Radboudumc		17-9-18
<b>Project leaders</b> Dr. R. Dammers, neurosurgeon Erasmus MC  Prof. Dr. C.J.M. Klijn, neurologist Radboudumc		Zoog 17-9-18

## **DOCUMENT HISTORY**

<b>Document version</b>	<b>Changes to protocol</b>	<b>Date</b>
First METC submission Protocol version 1.0	-	December 6, 2017
Second METC submission Protocol version 1.1	Changes according to the suggestions of the Ethical Review Board of the Erasmus MC	February 15, 2018
Third METC submission Protocol version 1.2	Changes according to the suggestions of the Ethical Review Board of the Erasmus MC	March 26, 2018
Amendment 1 Protocol version 2.0	Changes in local principal investigators and changes as a result of the new law regarding protection of data 'Algemene Verordening Gegevensbescherming'	August 8, 2018
Amendment 2 Protocol version 2.1	Addition Isala clinic Zwolle as participating center, change timing 2 <sup>nd</sup> CT	September 17, 2018

**TABLE OF CONTENTS**

DOCUMENT HISTORY .....	5
LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS .....	8
SUMMARY .....	10
1. INTRODUCTION AND RATIONALE .....	12
2. OBJECTIVES.....	14
3. STUDY DESIGN .....	15
4. STUDY POPULATION .....	16
4.1 Population (base) .....	16
4.2 Inclusion criteria .....	16
4.3 Exclusion criteria .....	17
4.4 Sample size calculation.....	17
5. TREATMENT OF SUBJECTS.....	18
5.1 Investigational product/treatment.....	18
5.2 Use of co-intervention (if applicable) .....	18
5.3 Escape medication (if applicable) .....	18
6. INVESTIGATIONAL PRODUCT .....	19
6.1 Name and description of investigational product(s) .....	19
6.2 Summary of findings from non-clinical studies.....	19
6.3 Summary of findings from clinical studies .....	19
6.4 Summary of known and potential risks and benefits .....	20
6.5 Description and justification of route of administration and dosage.....	21
6.6 Dosages, dosage modifications and method of administration .....	21
6.7 Preparation and labeling of Investigational Medicinal Product .....	21
6.8 Drug accountability.....	21
7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT .....	22
7.1 Name and description of non-investigational product(s) .....	22
7.2 Summary of findings from non-clinical studies .....	22
7.3 Summary of findings from clinical studies .....	22
7.4 Summary of known and potential risks and benefits .....	22
7.5 Description and justification of route of administration and dosage.....	22
7.6 Dosages, dosage modifications and method of administration .....	22
7.7 Preparation and labeling of Non Investigational Medicinal Product.....	22
7.8 Drug accountability.....	22
8. METHODS .....	23
8.1 Study parameters/endpoints.....	23
8.2 Randomization, blinding and treatment allocation .....	24
8.3 Study procedures .....	24
8.4 Withdrawal of individual subjects .....	25
8.5 Replacement of individual subjects after withdrawal.....	25
8.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment.....	25
8.7 Premature termination of the study.....	25

**NL63100.078.17 / the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH**

---

9.	SAFETY REPORTING .....	26
9.1	Section 10 WMO event .....	26
9.2	AEs, SAEs and SUSARs.....	26
9.3	Annual safety report .....	27
9.4	Follow-up of adverse events.....	27
9.5	Data Safety Monitoring Board (DSMB) .....	27
10.	STATISTICAL ANALYSIS.....	28
10.1	Primary study parameter(s) .....	28
10.2	Secondary study parameter(s) .....	28
10.3	Other study parameters.....	28
10.4	Interim analysis (if applicable) .....	28
11.	ETHICAL CONSIDERATIONS.....	29
11.1	Regulation statement .....	29
11.2	Recruitment and consent.....	29
11.3	Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable) .....	29
11.4	Benefits and risks assessment, group relatedness .....	29
11.5	Compensation for injury .....	30
11.6	Incentives (if applicable) .....	30
12.	ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION .....	31
12.1	Handling and storage of data and documents .....	31
12.2	Monitoring and Quality Assurance.....	31
12.3	Amendments .....	31
12.4	Annual progress report.....	31
12.5	End of study report.....	32
12.6	Public disclosure and publication policy.....	32
13.	STRUCTURED RISK ANALYSIS.....	33
13.1	Potential issues of concern.....	33
13.2	Synthesis .....	33
14.	References .....	34
15.	TABLES.....	38
16.	APPENDICES.....	45
16.1	Appendix 1. List of collaborating investigators .....	45
16.2	Appendix 2. Study committees .....	47
16.3	Appendix 3. CONTRAST: Collaboration for new treatments of acute stroke.....	49
16.4	Appendix 4. Common Core Data Set .....	52
16.5	Appendix 5. Schedule of study activities.....	56
16.6	Appendix 6. Surgical protocol.....	57
16.7	Appendix 7. CE-mark for investigational device Apollo™, Penumbra. ....	61
16.8	Appendix 8. Patient information letter and informed consent forms .....	64

## LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS

<b>ABR</b>	<b>ABR form, General Assessment and Registration form, is the application form that is required for submission to the accredited Ethics Committee (In Dutch, ABR = Algemene Beoordeling en Registratie)</b>
<b>AE</b>	<b>Adverse Event</b>
<b>AR</b>	<b>Adverse Reaction</b>
<b>AVM</b>	<b>Arteriovenous malformation</b>
<b>CA</b>	<b>Competent Authority</b>
<b>CCMO</b>	<b>Central Committee on Research Involving Human Subjects; in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek</b>
<b>CTA</b>	<b>Computed Tomography Angiography</b>
<b>CTP</b>	<b>Computed Tomography Perfusion</b>
<b>CV</b>	<b>Curriculum Vitae</b>
<b>CVST</b>	<b>Cerebral venous sinus thrombosis</b>
<b>DSMB</b>	<b>Data Safety Monitoring Board</b>
<b>DAVF</b>	<b>Dural arteriovenous fistula</b>
<b>EU</b>	<b>European Union</b>
<b>EudraCT</b>	<b>European drug regulatory affairs Clinical Trials</b>
<b>EQ5D</b>	<b>European Quality of Life-5 Dimensions</b>
<b>GCP</b>	<b>Good Clinical Practice</b>
<b>IB</b>	<b>Investigator's Brochure</b>
<b>IC</b>	<b>Informed Consent</b>
<b>ICH</b>	<b>Intracerebral Hemorrhage</b>
<b>IMP</b>	<b>Investigational Medicinal Product</b>
<b>IMPD</b>	<b>Investigational Medicinal Product Dossier</b>
<b>INR</b>	<b>International Normalized Ratio</b>
<b>mRS</b>	<b>Modified Rankin Scale</b>
<b>METC</b>	<b>Medical research ethics committee (MREC); in Dutch: medisch ethische toetsingscommissie (METC)</b>
<b>NCCT</b>	<b>Non-Contrast CT</b>
<b>NIHSS</b>	<b>The National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale</b>
<b>rt-PA</b>	<b>Recombinant tissue plasminogen activator</b>
<b>PROBE</b>	<b>Prospective, Randomized, Open, Blinded End-point</b>
<b>(S)AE</b>	<b>(Serious) Adverse Event</b>
<b>SmPC</b>	<b>Summary of Product Characteristics (in Dutch: officiële productinformatie</b>

**IB1-tekst)**

<b>Sponsor</b>	The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor, but referred to as a subsidising party.
<b>SUSAR</b>	<b>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</b>
<b>Wbp</b>	<b>Personal Data Protection Act (in Dutch: Wet Bescherming Persoonsgevens)</b>
<b>WMO</b>	<b>Medical Research Involving Human Subjects Act (in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen)</b>

## **SUMMARY**

**Rationale:** Intracerebral hemorrhage (ICH) accounts for 15-20% of all strokes in Western Europe, and contributes profoundly to mortality and disability. Thirty day case fatality is 40% and of those surviving, only few gain independence. Except for stroke unit care and early blood pressure lowering there is currently no treatment of proven benefit. Important predictors of poor outcome are increasing age, decreasing Glasgow Coma Scale score, increasing ICH volume, presence of intraventricular hemorrhage, and deep or infratentorial location. In addition, secondary injury, due to development of edema and an inflammatory response, contribute to disability and death. Surgical treatment, mostly comprising craniotomy, has so far not been proven effective. In the largest trials STICH I and II, the median time to treatment was more than 24 hours, which may be an important explanation for the lack of treatment effect.

We hypothesize that early minimally-invasive endoscopy-guided surgery improves outcome in patients with spontaneous supratentorial ICH.

**Objective:** 1. To study safety, feasibility and technical effectiveness of minimally-invasive endoscopy-guided surgery for treatment of supratentorial ICH; 2. To estimate the potential effect of minimally-invasive endoscopy-guided surgery on functional outcome in patients with supratentorial ICH.

**Study design:** A multicentre, prospective intervention study.

**Study population:** We will include patients with spontaneous supratentorial ICH of 18 years and older. Forty patients in three participating centers (Radboudumc, Erasmus MC, AMC) will undergo minimally-invasive endoscopy-guided surgery within 8 hours of symptom onset. In 8 other hospitals, we will include 360 consecutive patients fulfilling the same inclusion criteria who will undergo standard medical treatment during the study period as a control group. From this control group we will select 120 patients matched on the ICH-GS score, a validated prediction score of outcome after ICH. Patients with an aneurysm, arteriovenous malformation, dural arteriovenous fistula or cerebral venous sinus thrombosis as cause of their ICH will be excluded based on admission CTA. Patients with a known tumor or cavernoma will also be excluded.

**Intervention:** Minimally-invasive endoscopy-guided surgery within 8 hours of symptom onset, in addition to standard medical management.

**Main study parameters/endpoints:** The main outcome parameters will be safety (death within 24 hours; neurological deterioration >4 points on NIHSS at 24 hours; 7-day procedure related complications; 7-day mortality, 30 day mortality) and technical effectiveness (primary: proportional volume reduction on CT at 24 hours; others: proportion of patients with clot volume reduction  $\geq 60\%$  and  $\geq 80\%$  on CT at 24 hours; proportion of patients with remaining clot volume  $\leq 15\text{mL}$ ; conversion to craniotomy). Secondary parameters will be the ordinal shift on the modified Rankin Scale at 90 and 180 day of patients treated with surgery in comparison with control patients, adjusted for important prognostic variables including age, NIHSS at presentation, presence of intraventricular blood, ICH location (deep versus lobar) and presence of a spot sign.

**Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness:** Minimally-invasive endoscopy-guided surgery has been shown to carry

limited risks and is of potential benefit to improve outcome. The main risks of surgery consist of intracranial hemorrhage (rebleeding, subdural hematoma), operation site infection, and seizures. For surgically treated patients, apart from the surgical procedure, the burden will consist of performance of 3 additional NCCT scans within in the first week after ICH (neuro-navigation non contrast CT directly after informed consent, directly postoperative and 24 hours after baseline NCCT) and a telephone interview for outcome assessment after 3 and 6 months. For medically treated patients the burden will consist of outcome assessment after 3 and 6 months by means of a telephone interview. Because patients with ICH may present with aphasia or decreased consciousness, we will include competent and non-competent patients; in the latter informed consent will be obtained from the patients' representatives. If a patient regains competency during the study period, the patient will be asked to provide informed consent at that time.

## **1. INTRODUCTION AND RATIONALE**

Intracerebral hemorrhage (ICH) accounts for 15-20% of all strokes in Western Europe, and contributes profoundly to mortality and disability. On a global scale, the burden of ICH in terms of 'lost-productive-life-years' is large.[1] The burden of hemorrhagic stroke (including ICH and subarachnoid hemorrhage) is even greater than for ischemic stroke, because of its poor prognosis and the relatively earlier age at which people are affected.[2] Thirty-day case fatality after ICH is 40% and of those surviving, only few gain functional independence.[3] Onset- to-door time in ICH is short in most patients. In the Netherlands, 50% of ICH patients present within three hours of symptom onset (Figure 1).[4] Important predictors of death after ICH are increasing age, increasing ICH volume, decreasing Glasgow Coma Score, presence of intraventricular hemorrhage, and deep or infratentorial location.[5] In around 30% of patients hematoma volume increases with at least 30% in the first 24 hours, mostly within the first couple of hours.[6] Secondary deterioration may also occur due to development of edema and an inflammatory response,[7-10], which contribute to disability and death.[11, 12] Except for stroke unit care [13, 14] and early blood pressure lowering [11, 14-16] there is currently no treatment of proven benefit. The absolute benefit of early blood pressure lowering is small but important because it shows that, as has been proven for ischemic stroke, also in ICH early treatment is crucial: time is brain. Treatment of spontaneous ICH with haemostatic agents has not been proven beneficial, [17] with no difference in functional status 90 days after hemorrhage, despite a reduction in early deaths and serious adverse events. [18]

Surgical treatment, mostly comprising craniotomy, has so far not been proven effective.[19] In the landmark surgical trials for ICH, STICH I and II, the median time to treatment was more than 24 hours, which may be an important explanation for the lack of treatment effect.[19, 20] Based on a systematic review and meta-analysis, decompressive craniectomy (without removal of the hematoma itself) has been suggested to reduced case-fatality when compared to hematoma removal but only one of the 8 included studies was a randomized controlled trial (n=40), [21, 22], and the effect on functional outcome remains unclear. The potential benefit of decompressive craniectomy in comparison with medical treatment is currently being studied in the SWITCH trial (NCT02258919).

In recent years, several studies have assessed minimally-invasive techniques to evacuate the hematoma. These include stereotactic aspiration, mostly with thrombolytic agents and endoscopic techniques. Several small series and a few small trials have been published, indicating that both techniques can be applied safely but effectiveness has not yet been proven.[23-27] One rather large Chinese study compared minimally invasive surgery with standard treatment and suggested effectiveness, but in this study clinical data were retrieved from clinical records, and outcome was not assessed by blinded observers.[23] Therefore, these results have to be interpreted with care. A new Chinese study comparing minimally-invasive techniques is underway, but standard treatment involves trepanation, and not conservative treatment (NCT02515903). The MISTIE II trial demonstrated a significant reduction of minimally invasive surgery plus rt-PA in perihematomal edema in the hematoma evacuation group compared to medically treated patients, with a trend toward improved

outcomes.[24] A randomized phase III clinical trial (MISTIE III) is currently in progress (NCT01827046).

Recent systematic reviews of minimally-invasive intervention trials suggested overwhelming efficacy,[28-31] but the largest study that was incorporated in the reviews did not have blinded outcome assessment and excluded patients who had rebleeds after randomization.[32] In recent reports, the treatment of patients with a combined approach of endoscopy and a vibrating aspiration device that obviates the need for thrombolytics, worked well and faster than lytic-based aspiration, with few complications.[33-36] A phase III trial is needed to provide definitive and guideline changing evidence that early minimally-invasive endoscopy-guided microsurgical treatment improves outcome after spontaneous ICH.

In patients with spontaneous ICH, new acute treatments are urgently needed to improve outcome. Because many patients with ICH present with dysphasia or decreased consciousness, studies have to include not only competent but also non-competent patients; in the latter informed consent will be obtained from the patients' representatives.

We hypothesize that minimally-invasive endoscopy-guided microsurgical treatment when started early, may lead to reduced mortality and better functional outcome after acute ICH.

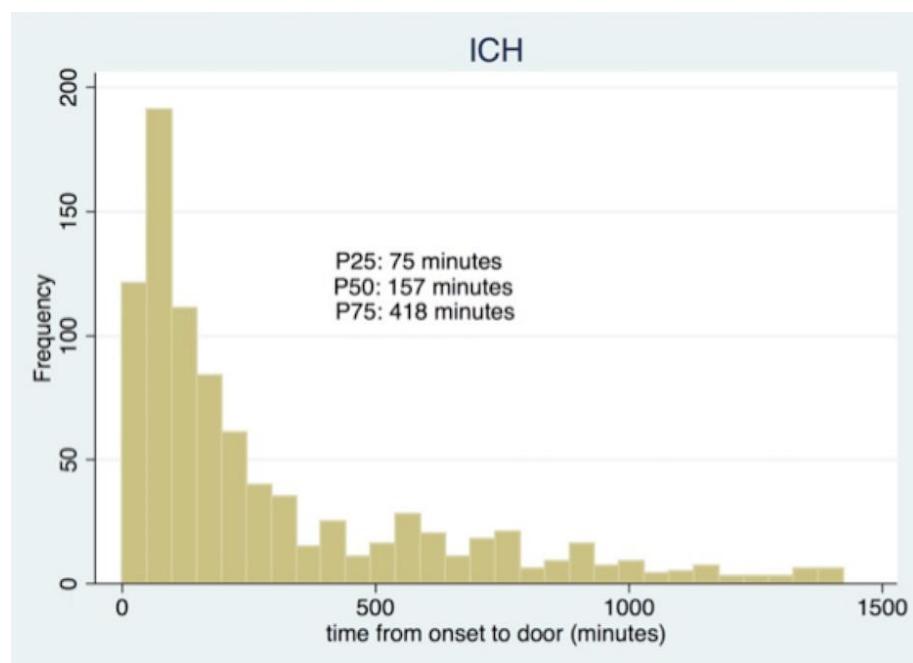


Figure 1 Distribution of onset-to-door time of patients with ICH in the Netherlands, based on the Practice study; 50% of ICH patients present within three hours of symptom onset.[4]

## **2. OBJECTIVES**

In preparation of a randomized phase III trial to compare minimally-invasive endoscopy-guided surgery for the treatment of ICH as compared to the standard treatment we aim: 1. to assess safety, feasibility and technical effectiveness of minimally-invasive endoscopy-guided surgery for treatment of supratentorial ICH; and 2. to estimate the potential effect of minimally-invasive endoscopy-guided surgery on functional outcome in patients with supratentorial ICH.

### **3. STUDY DESIGN**

This is a multicenter, prospective, intervention study. The study will run for two years in 11 centers in the Netherlands. Patients will be followed up at three and at six months after the occurrence of the ICH, at which point functional outcome will be assessed by means of the modified Rankin Scale.

This pilot study serves as a prelude to a randomized phase III trial in which we aim to assess whether in patients with supratentorial ICH, minimally-invasive endoscopy-guided surgery in addition to standard medical treatment improves functional outcome at 90 and at 180 days.

## **4. STUDY POPULATION**

### **4.1 Population (base)**

We will include 40 patients with non-traumatic, spontaneous, supratentorial ICH, with or without IVH or SAH, without a macrovascular causative lesion on admission CTA (AVM, DAVF, CVST) in three centers (Radboudumc, Erasmus MC, AMC) to undergo minimally-invasive endoscopy-guided surgery within 8 hours of symptom onset. In addition, patients presenting within 8 hours of symptoms onset who are receiving standard care (medical treatment, and external ventricular drainage if indicated) in one of 8 other participating centers will be included as controls. We will match 120 control patients for ICH-GS score (based on age, Glasgow Coma Scale score, ICH volume, presence of intraventricular hemorrhage, location)[37] to ensure comparable groups. We will continue to include control patients until every surgically treated patient is matched by three control patients. For this, we estimate to include 360 control patients, adding up to a total of 400 patients.

Inclusion of 40 patients in three centers for surgical treatment and 360 patients in two years in 8 other centers for medically treated patients is a realistic estimate as annually more than 4000 people experience an ICH in the Netherlands. The participating centers admit between 50-150 ICH patients annually.

### **4.2 Inclusion criteria**

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

1. Age  $\geq$  18
2. NIHSS  $\geq$  2 (Table 2)
3. Supratentorial ICH confirmed by CT, without a CTA confirmed causative vascular lesion (eg aneurysma, AVM, DAVF, CVST).
4. Minimal lesion size 10 mL
5. Intervention can be started within 8 hours from symptoms onset; or for controls presentation within 8 hours of symptom onset.
6. Patient's or legal representative's written informed consent

In the centers who will include patients for surgery, eligibility criteria for the participating centers will apply:

1. 24-hour availability of a neurosurgeon with expertise in minimally-invasive endoscopy-guided surgery
2. Neuronavigation equipment readily available
3. Properly trained neurosurgeons with endoscopic experience who attended specific training course before start of inclusion
4. Adherence to surgical protocol (See Appendix 6; Surgical Protocol, version 1.1, dated 17 Sept 2018)

#### 4.3 Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

1. Pre-stroke disability, which interferes with the assessment of functional outcome at 90 days, i.e. mRS > 2 (Table 1)
2. Causative vascular lesion (e.g. aneurysm, AVM, DAVF, CVST) on CTA or other known underlying cause (e.g. tumor, cavernoma)
3. Untreated coagulation abnormalities, including INR > 1.3 (point of care measurement allowed) and treatment with oral thrombin or factor X antagonists; patients on vitamin K antagonist can be included after correction of the INR.
4. Current known severe infection for which antibiotic treatment at time of ICH symptom onset
5. Patient moribund (eg. coning, bilateral dilated unresponsive pupils)
6. Pregnancy (note: most patients will be beyond child bearing age; if not a pregnancy test is mandatory).

Note that high age, and a spot sign on CTA are NOT exclusion criteria.

#### 4.4 Sample size calculation

To be able to obtain clinically meaningful data on safety and feasibility, we decided on a total of 40 patients to be surgically treated in three centers, with a minimum of 10/center, and a minimum of 120 patients who are medically treated.

The surgical goal is to reduce the ICH volume with at least 60% in the majority of patients, whereas a reduction of 75-80% or a volume <15mL is aimed for. Assuming a mean ICH volume of 27mL and a SD of 8, 50% volume reduction would result in a mean difference of 13mL (95% CI 11 to 16; p=0.0001; paired t-test). Despite that this would be a statistically significant reduction in ICH volume post surgery, we expect that a larger volume reduction than 50% will have greater potential to result in improvement in functional outcome. Hence, we aim for a larger percentage volume reduction than 50%.

Although this study is not aiming to demonstrate a significant effect on functional outcome of minimally-invasive endoscopy-guided surgery, we will assess the potential effect of treatment on functional outcome for the design of a phase III clinical trial. Assuming a proportion of patients with good outcome (mRS 0-3) of 36% in the surgically treated group (n=40) and of 25% in the medically treated group (n=120), we will be able to demonstrate a non-significant difference of 11% (95% CI -6 to 29; p-value 0.18) in the proportion of patients with good outcome. Statistical power will be increased by analyzing the full modified Rankin Scale in an ordinal model and by adjusting for age, stroke severity (NIHSS) at presentation, ICH volume at presentation, presence of intraventricular blood, and ICH location (lobar vs non-lobe). In addition, we will analyze a model that will additionally include predictors of early hematoma growth on baseline CT/CTA (including presence of a spot sign on baseline CTA/CT perfusion) in multivariable logistic regression.

## **5. TREATMENT OF SUBJECTS**

### **5.1 Investigational product/treatment**

The investigational product is: A device for minimally-invasive, endoscopy-guided hematoma removal. Currently, the 1<sup>st</sup> generation of the Apollo™ system is available and CE approved. The choice of any particular device is left to the discretion of the neurosurgeon. When other devices will become available they may be used when they are CE approved and deemed admissible by the steering committee. The surgical goal in this study is to reduce the ICH volume with at least 60%, whereas we will aim for a reduction of 75-80% or a remaining ICH volume less than 15mL.

### **5.2 Use of co-intervention (if applicable)**

Not applicable. No standard co-medication is advised by the steering committee.

### **5.3 Escape medication (if applicable)**

Not applicable

## 6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

### 6.1 Name and description of investigational product(s)

#### 6.1.1 Minimally-invasive, endoscopy-guided device for hematoma removal

The devices allowed into the trial are minimally-invasive neuronavigation integrated endoscopy-guided devices. At present this includes only the 1<sup>st</sup> generation of the Apollo™ system, manufactured by Penumbra, Inc., which is CE marked (Appendix 7).

The Apollo™ system is an aspiration-irrigation system, which can be attached via flexible tubing to the Apollo wand, which houses an internal agitator element to macerate clot material to maintain patency during aspiration. The main unit houses an adjustable vacuum pump for aspiration, a peristaltic pump for saline irrigation, and transmits vibration energy to the internal agitator element. The wand fits through the working channels of commercially available neuro-endoscopes.

With the neuronavigation software available at the accruing hospitals a trajectory will be selected that is considered technically feasible and safe, and allows access to the longest possible axis of the hematoma. After creation of intracranial access through a burr hole a peel-away sheath will be introduced to create a safe pass for the endoscope during the remainder of the procedure. (See Appendix 6; Surgical Protocol, version 1.1, date 17 Sept 2018)

### 6.2 Summary of findings from non-clinical studies

#### 6.2.1 Minimally invasive, endoscopy guided device for hematoma removal

The minimally-invasive, endoscopy-guided device that will be applied (1<sup>st</sup> generation of the Apollo™ system) is CE-marked and FDA-approved for clinical use. Information of non-clinical studies is otherwise not applicable.

### 6.3 Summary of findings from clinical studies

#### 6.3.1 Minimally-invasive, endoscopy-guided device for hematoma removal

The role of surgery to improve outcome of patients with spontaneous ICH remains controversial. The theoretical rationale revolves around the concepts of preventing increased intracranial pressure with or without herniation, and decreasing the pathophysiological impact of the hematoma on the surrounding tissue as described above. The European and American guidelines for the management of spontaneous ICH recommend that the usefulness of surgery in general is not established.[38, 39] The effectiveness of minimally-invasive clot evacuation with stereotactic or endoscopic aspiration also remains uncertain, due to a lack of robust evidence.[27] Several recent randomized studies have compared minimally-invasive aspiration to standard craniotomies and suggested better outcomes with less invasive approaches.[23-27, 40] One Chinese study compared minimally-invasive surgery with standard treatment and suggested effectiveness, but in this study clinical data were retrieved from clinical records, and outcome was not assessed by blinded observers.[23] The same holds true for a Korean study with 387 patients that did not have blinded outcome assessment and

excluded patients who had rebleeds after randomization.[32] Recently, the MISTIE II trial demonstrated a significant reduction of perihematomal edema in patients treated with minimally-invasive surgery plus rt-PA compared to medically treated patients, with a trend toward improved outcomes.[24, 41] A randomized phase III clinical trial (MISTIE III) is currently in progress (NCT01827046). In addition to the MISTIE trials, several other ongoing trials are examining minimally invasive techniques similar to but distinct from the MISTIE trials; MiSPACE (NCT02331719), INVEST (NCT02654015), and ENRICH (NCT02880878).[30, 31]

The Apollo™ aspiration device is novel and preliminary results of case series have shown that minimally invasive evacuation of the ICH can be achieved safely and efficaciously.[34, 35] In a recent four-centre technical experience report, 29 patients underwent minimally-invasive evacuation of ICH with a mean volume of 45.5 mL. The indication to use the aspiration device was at the discretion of the treating neurosurgeon and generally included symptomatic space-occupying hematomas causing a local and/or global mass effect. The time from symptom onset to treatment was on average 2.3 days. Treatment failure, i.e., an ICH volume reduction of <20% was observed in three patients (10.3%). Ultimately, a phase III trial is needed to provide definitive and guideline changing evidence that early minimally-invasive endoscopy-guided microsurgical treatment improves outcome after spontaneous ICH.

In recent years, contrast extravasation on CT-angiography, the so-called spot sign, has been associated with early hematoma growth and poor outcome.[42] Sensitivity of the spot sign is only 50% and in absolute terms an equal number of patients without the spot sign will show hematoma growth.[43] In a retrospective study of 95 patients presence of a spot sign has been shown to be associated with more postoperative rebleeding and worse outcome in patients with spontaneous ICH.[44] In light of these findings there is debate on what the clinical implication should be of presence of the spot-sign for surgical intervention for ICH, with some advocating stabilization of the ICH before surgery, and others advocating surgery in particular in those in who a continuous bleeding is observed.[45] In the current study, we will explore the effect of the spot sign and other admission CT/CTA-based predictors of hemaotoma growth.

The timing of surgery remains another matter of debate. One study in 34 patients treated surgically or not within 12 hours was stopped early because of low recruitment, not because of safety concerns.[46] A non-randomized small study cohort of 11 patients was compared to the medical arm of the previous study but results were difficult to interpret, because of its non-randomized design and small sample size.[45] Several larger studies and meta analyses have indicated a potential benefit of early open surgery[47, 48] and microsurgery.[49]

#### **6.4 Summary of known and potential risks and benefits**

We refer to the structured risk analysis in Chapter 13.

**6.4.1 Minimally-invasive, endoscopy-guided device for hematoma removal**

The potential risks of the minimally-invasive neuronavigation-guided aspiration of the ICH include postoperative site infection, intracranial hemorrhage/rebleeding, and seizures. Nevertheless, several previous studies have shown that stereotactic (endoscopic) aspiration for ICH is feasible and safe.[26, 34, 40, 41, 50-52] Complications have been reported by only a few studies.[27] Reported 30-Day mortality and symptomatic bleeding have been reported in 7.1 – 9.3% and 8 – 21.9%, respectively.[25, 41, 50, 52] Epileptic seizures has been reported in 6.3%. [50] No bacterial infections have been reported.

**6.5 Description and justification of route of administration and dosage**

Not applicable

**6.6 Dosages, dosage modifications and method of administration**

Not applicable

**6.7 Preparation and labeling of Investigational Medicinal Product**

Not applicable. We will, however, ask for documentation of prescribed and used medication in all patients during admission and at discharge.

**6.8 Drug accountability**

Not applicable.

## 7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable

### 7.1 Name and description of non-investigational product(s)

Not applicable.

### 7.2 Summary of findings from non-clinical studies

Not applicable.

### 7.3 Summary of findings from clinical studies

Not applicable.

### 7.4 Summary of known and potential risks and benefits

Not applicable.

### 7.5 Description and justification of route of administration and dosage

Not applicable.

### 7.6 Dosages, dosage modifications and method of administration

Not applicable.

### 7.7 Preparation and labeling of Non Investigational Medicinal Product

Not applicable.

### 7.8 Drug accountability

Not applicable.

## 8. METHODS

### 8.1 Study parameters/endpoints

#### 8.1.1 Main study parameter/endpoint

The safety outcomes are:

1. death within 24 hours
2. neurological deterioration >4 points on NIHSS at 24 hours (Table 2)
3. 7-day procedure related complications;
4. 7-day mortality
5. 30 day mortality

Of these, the combination of 1 and 2 will be considered the primary safety outcome.

The technical effectiveness outcomes are:

1. percentage volume reduction based on baseline CT and CT at 24 hours
2. percentage of patients with clot volume reduction  $\geq 60\%$
3. percentage of patients with clot volume reduction  $\geq 80\%$
4. percentage of patients with remaining clot volume  $\leq 15\text{mL}$
5. conversion to craniotomy

Of these the primary technical effectiveness outcome will be the proportional volume reduction based on baseline CT and CT at 24 hours.

#### 8.1.2 Secondary study parameter/endpoint (if applicable)

Secondary outcomes are:

1. The ordinal shift on the mRS at three months (Table 1)
2. The ordinal shift on the mRS at six months
3. Favorable outcome defined as a mRS at three months of 0-3
4. Favorable outcome defined as a mRS at three months of 0-2
5. Favorable outcome defined as a mRS at six months of 0-3
6. Favorable outcome defined as a mRS at six months of 0-2
7. NIHSS at 1 week or discharge

#### 8.1.3 Other study parameters (if applicable)

Baseline parameters that will be recorded include age, sex, NIHSS, pre-stroke mRS, systolic and diastolic blood pressure, Glasgow coma scale, weight, height, body temperature, previous stroke, previous TIA, previous thromboembolism, previous myocardial infarction, hypertension, hyperlipidemia, peripheral artery disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, chronic heart failure, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, abnormal renal function (serum creatinine  $>200\text{micromol/L}$ , or dialysis), abnormal liver function (bilirubin  $>2\text{UNL}$ , with AST/ALT/AP  $>3\text{xUNL}$ , or chlrosis), history of bleeding, labile INR (TT  $<60\%$ ), mechanical aorta and/or mitral valve replacement, history of alcohol abuse ( $>8$  drinks/week), smoking status (current or stopped within 6

months), premorbid cognitive function, falls in the past year, comorbidity influencing mRS, medication (including antiplatelet agents, coumarines, direct anticoagulants, heparin(oids), antihypertensives, statins, NSAIDs and gastric acid inhibitors) We will calculate the ICH-GS score (Table 3).[37]

The following laboratory parameters will be collected: INR, serum creatinine, GFR (Cockcroft-Gault), serum glucose, C-Reactive Protein, triglycerides, cholesterol status, Hb, HbA1c, when available APTT, DTT, anti-Xa, leukocyte count, thrombocyte count, bilirubin, AST, ALT and Alkaline Phosphatase.

In surgically treated patients we will record: logistics parameters (time from onset to the emergency room, to CT, to first cut in the operating room); and parameters regarding the surgical procedure (duration of surgical procedure [incision to closure], type of device used, active bleeding during surgery, highest en lowest blood pressure during surgery, use of dexamethasone during surgery, ICH volume remaining after evacuation).

In surgically and medically treated patients, we will record whether patients are treated with iv antihypertensive medication to treat high blood pressure on admission, and we will record blood pressure after 1, 6, 12, and 24 hours after admission and at day 7 (or discharge if earlier than 7 days).

Neuro-imaging at baseline will be assessed centrally for ICH location (deep versus lobar), ICH volume, IVH extension (IVH score and volume), spot sign, other predictors of hematoma growth on baseline NCCT, perihematomal edema volume, and perihematomal perfusion deficits, by assessors blinded for outcome measures. Directly after surgery, the ICH volume will be assessed on NCCT, and evaluated by the treating neurosurgeon to determine the success of surgery, defined as an ICH volume reduction of >60% or a residual volume of <15 mL. In addition, post-surgical ICH volume will be assessed centrally. Non contrast neuronavigation CT directly after informed consent and NCCTs at 24 hours in surgically treated patients will also be centrally assessed for ICH volume and perihematomal edema.

## **8.2 Randomization, blinding and treatment allocation**

There is no randomization protocol for this prospective intervention study.

## **8.3 Study procedures**

All patients will undergo assessment of the NIHSS at baseline, at 24 hours and at seven days or discharge; these are routine clinical procedures. Assessment will be carried out by certified assessors. Patients will undergo NCCT, CTA, and CTP at baseline, as part of usual care.

All patients in the surgical arm will also undergo NCCT directly after informed consent. This NCCT will be performed according to institutional neuronavigation protocol. Also, a NCCT will be performed immediately after surgery to assess the achieved reduction in ICH

volume; this is standard care after surgery (Appendix 5). In addition, all surgically treated patients will undergo NCCT after 24 hours.

At 90 (+/- 2 days) days and 180 (+/- 2 days), a standardized telephone interview with the patient or in case of a non-competent patient the legal representative, will be performed and recorded by trained assessors, to determine the mRS, Barthel Index (BI) and EQ-5D. Patients will also be asked about their location of residency during the time until follow up and whether serious adverse events have occurred.

#### **8.4 Withdrawal of individual subjects**

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences.

##### **8.4.1 Specific criteria for withdrawal (if applicable)**

Not applicable.

#### **8.5 Replacement of individual subjects after withdrawal**

Only patients who withdraw consent for participation in the study will be replaced.

#### **8.6 Follow-up of subjects withdrawn from treatment**

All patients in the study will be followed until final assessment at six months. Only patients who have withdrawn consent will be assessed immediately and their records will be closed.

#### **8.7 Premature termination of the study**

The only criterion for premature termination of the study is withdrawal of consent.

## 9. SAFETY REPORTING

### 9.1 Section 10 WMO event

In accordance to section 10, subsection 1, of the WMO, the investigator will inform the subjects and the reviewing accredited METC if anything occurs, on the basis of which it appears that the disadvantages of participation may be significantly greater than was foreseen in the research proposal. The study will be suspended pending further review by the accredited METC, except insofar as suspension would jeopardise the subjects' health. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

### 9.2 AEs, SAEs and SUSARs

#### 9.2.1 Adverse events (AEs)

Adverse events are defined as any undesirable experience occurring to a subject during the study, whether or not considered related to the experimental intervention. All adverse events reported spontaneously by the subject or observed by the investigator or his staff will be recorded and reported to the METC annually.

#### 9.2.2 Serious adverse events (SAEs)

A serious adverse event is any untoward medical occurrence or effect that:

- results in death;
- is life threatening (at the time of the event);
- requires hospitalization or prolongation of existing inpatients' hospitalization;
- results in persistent or significant disability or incapacity;
- is a congenital anomaly or birth defect;

Any other important medical event that did not result in any of the outcomes listed above due to medical or surgical intervention but could have been based upon appropriate medical judgment. An elective hospital admission will not be considered as a serious adverse event.

The investigator of each participating centre will report the following SAEs occurring in the study period to the sponsor without undue delay of obtaining knowledge of the events: Death from any cause, new symptomatic intracranial hemorrhage, subdural/epidural hematoma, new ischemic stroke, major cardiac event, pulmonary embolism. Technical complications during surgery, not leading to neurological deterioration will be recorded but not reported immediately.

The sponsor will report SAEs that result in death or are life threatening expeditedly through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, that is not later than 7 days after the responsible investigator has first knowledge of the adverse event. The expedited, preliminary report will have to be followed by a complete report within at most another 8 days.

The sponsor will report all other SAEs through the web portal *ToetsingOnline* to the accredited METC that approved the protocol, within 15 days after the sponsor has first knowledge of the serious adverse events.

#### **9.2.3. Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)**

Not applicable.

#### **9.3 Annual safety report**

Not applicable

#### **9.4 Follow-up of adverse events**

All AEs will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist.

SAEs need to be reported till end of study, as defined in the protocol

#### **9.5 Data Safety Monitoring Board (DSMB)**

In order to increase the safety of the intervention, the study will be monitored by an independent DSMB. The data monitoring committee will be chaired by a neurologist, and will include a neurosurgeon and an independent methodologist/statistician. The DSMB will meet frequently (in person, or by teleconference or skype), at least annually, and assess the occurrence of SAEs by centre and by procedure, as laid out in the DSMB charter (Appendix 2 and “K5\_Data\_Safety\_Monitoring\_Board\_Dutch\_ICH\_pilot\_v2\_20180712” ).

The advice(s) of the DSMB will only be sent to the sponsor of the study. Should the sponsor decide not to fully implement the advice of the DSMB, the sponsor will send the advice to the reviewing METC, including a note to substantiate why (part of) the advice of the DSMB will not be followed.

## **10. STATISTICAL ANALYSIS**

Baseline data for surgically and for medically treated patients will be reported with standard statistical procedures. Missing values for baseline characteristics will be reported. If necessary, imputation of missing baseline parameters will be performed by making use of regression imputation, in order not to compromise the primary effect analysis.

### **10.1 Primary study parameter(s)**

For surgically treated patients we will report the percentage of patients with safety outcomes with 95% CIs. For technical effectiveness in surgically treated patients, we will calculate average percentage volume reduction measured on baseline and 24 hrs NCCT with standard deviation or in case of not normal distribution median with 25% and 75% interquartile range. Also, percentages of patients with clot volume reduction of  $\geq 60\%$  and  $\geq 80\%$ , and with remaining volume  $\leq 15\text{mL}$  will be calculated.

### **10.2 Secondary study parameter(s)**

The secondary outcomes will be explored by simple 2x2 tables, two group t-tests, and Mann-Whitney tests as appropriate.

We will calculate the effect of surgery expressed as the common odds ratio, estimated with ordinal logistic regression, which represents the shift on the 7-category mRS scale, measured at three and six months, adjusted for age, stroke severity (NIHSS) at presentation, ICH volume at presentation, presence of intraventricular blood, ICH location, and presence of a spot sign and other predictors of early hematoma growth on baseline NCCT/CTA/CT-perfusion, between patients who were treated with minimally-invasive endoscopy-guided surgery and those who underwent standard medical treatment.

In addition, we will compare secondary outcomes of favorable outcome on the mRS (see 8.1.2) by logistic regression analysis (for the dichotomized outcomes on the mRS) and by linear regression analysis (for the NIHSS and BI), adjusted for the prognostic factors mentioned above.

### **10.3 Other study parameters**

None

### **10.4 Interim analysis (if applicable)**

For interim analyses we refer to the chapter on safety reporting.

## **11. ETHICAL CONSIDERATIONS**

### **11.1 Regulation statement**

The study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (October 2013)[53] and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO).

### **11.2 Recruitment and consent**

All patients and their legal representative will be provided with verbal explanation about the study and will be provided with a PIF by one of the investigators in the emergency room after the diagnosis of ICH on NCCT; we will have one PIF for patients who will be treated surgically and one PIF for patients who will be receiving standard medical treatment (See Appendix 8; Patienteninformatie “Onderzoek naar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding”, versie - 2.0, dated 8 August 2018). We will have separate Information Letters for legal representatives, one for the representatives of patients who will be treated surgically and one for the representatives of patients who will be receiving standard medical treatment. (See Appendix 8; Informatiebrief wettelijk vertegenwoordiger “Onderzoek naar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding”, versie - 2.0, dated 8 August 2018). Written informed consent will be obtained from the patient or the legal representative. Patients and their representative will be provided with as much time as needed, taking into consideration that surgical treatment will have to start within eight hours of symptom onset. If a patient regains competency during the study period, the patient will be asked to sign informed consent at that time. We will check this at discharge from the hospital and with the telephonic interview at 90 and 180 days. The patient or legal representative can withdraw consent at any time.

### **11.3 Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable)**

Minors (patients <18 years old) will not be included in the trial. About 50% of the patients in the trial will have a language deficit due to the stroke or decreased consciousness. In these cases we will inform both patient and legal representative, and ask for written consent from the latter. If a patient regains competency during the study period, the patient will be asked to sign informed consent at that time.

### **11.4 Benefits and risks assessment, group relatedness**

The expected benefit from endoscopy-guided surgery compared to standard care may amount to 11% relative risk reduction for death or dependence.[27, 28] Patients from the control group will be given usual treatment according to international, national and local guidelines, including treatment of high blood pressure in the acute phase and monitoring for hyperglycemia and treatment thereof.

Because outcome after ICH is generally poor with 40% of patients dead at one month, and because a large proportion of patients with ICH present with dysphasia or decreased consciousness that may incapacitate them, it is essential to also include the incapacitated patients in this trial, and not restrict the trial to capacitated patients only.

#### **11.5 Compensation for injury**

The sponsor/investigator has liability insurance, which is in accordance with article 7 of the WMO.

The sponsor (also) has insurance, which is in accordance with the legal requirements in the Netherlands (Article 7 WMO). This insurance provides cover for damage to research subjects through injury or death caused by the study.

The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.

#### **11.6 Incentives (if applicable)**

Patients will not receive any incentives.

## **12. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION**

### **12.1 Handling and storage of data and documents**

All data will be entered into a web-based database (OpenClinica), by local research personnel. Subject records are coded by a unique study number. The local investigators will keep a list showing codes and names. Unique documents with identifying information will be stored separately from the study database in digital files, categorized by study number on a secure drive system, only accessible to the study coordinator.

Data will be handled according to the Dutch Personal Data Protection Act, Good Clinical Practice and other relevant regulations.

### **12.2 Monitoring and Quality Assurance**

The Dutch ICH Surgery Trial pilot study will be monitored by an independent monitor according to ICH-GCP guidelines and relevant national regulations. Monitoring of the trial will be done according to the criteria laid down in the Dutch ICH pilotstudy monitoring plan and Data Safety Monitoring Board charter (“N1\_Monitoringplan\_DIST\_v2.0\_may\_2018” and “K5\_Data\_Safety\_Monitoring\_Board\_Dutch\_ICH\_pilot\_v1.0\_20180712”). On-site data monitoring will include the verification of data with source documents, considering critical aspects of the trial, such as informed consent, inclusion and exclusion criteria, and (serious) AEs. A monitoring report will be written at the end of each monitoring visit. The last monitoring visit will also be the close-out visit. In addition, continuous remote monitoring with telephone and web-based monitoring will be performed in order to assure resolution of all queries.

### **12.3 Amendments**

A ‘substantial amendment’ is defined as an amendment to the terms of the METC application, or to the protocol or any other supporting documentation, that is likely to affect to a significant degree:

- the safety or physical or mental integrity of the subjects of the trial;
- the scientific value of the trial;
- the conduct or management of the trial; or
- the quality or safety of any intervention used in the trial.

All substantial amendments will be notified to the METC and to the competent authority.

Non-substantial amendments (e.g. typing errors, administrative changes like those in names or telephone numbers) will not be notified to the accredited METC and the competent authority, but will be recorded and filed by the sponsor.

### **12.4 Annual progress report**

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed

the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

### **12.5 End of study report**

The sponsor will notify the accredited METC and the competent authority of the end of the study within a period of 90 days. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action. In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC and the competent authority within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC and the Competent Authority.

### **12.6 Public disclosure and publication policy**

The trial will be registered with The Netherlands National Trial Register (NTR) and with ClinicalTrials.gov.

A manuscript, which at least describes the study and the answer to the primary research question will be submitted to a major clinical journal within two months from closure of the database. The manuscript will be shared with the funding parties one month before submission, but the funding parties will have no influence on its contents. The study database will be closed within one month after the last scheduled follow-up date of the last included patient.

Anonymous data can be requested from the principal investigators with a detailed description containing the aims and methods of the study for which the data are intended to be used. Data will be made available for this purpose at least 18 months after publication of the main report. Data may also be shared with non-commercial parties for scientific purposes, including individual patient meta-analyses, and with commercial parties for FDA approval. Consent will be asked specifically for these purposes.

## **13. STRUCTURED RISK ANALYSIS**

### **13.1 Potential issues of concern**

#### **13.1.1 Minimally invasive, endoscopy guided device for hematoma removal**

The minimally invasive, endoscopy guided devices that will be applied will all be CE marked or FDA approved for clinical use. Information of non-clinical studies is otherwise not applicable. Therefore, this chapter will be skipped for the minimally-invasive, endoscopy-guided devices of ICH removal.

### **13.2 Synthesis**

#### **13.2.1 Minimally invasive, endoscopy guided device for hematoma removal**

We refer to Chapter 6.4.1.

The most important potential risk of the minimally invasive neuronavigation-guided aspiration of the ICH is rebleeding, as it may be related to poor outcome.[46, 54] In light of the poor outcome after ICH without surgical treatment, the reported safety of the applied surgical technique, and the potential benefit of surgery, the risk of the minimally invasive, endoscopy guided hematoma removal is acceptable. In order to monitor the safety of the intervention, the trial will be monitored by an independent DSMB as is described in Chapter 9.5 and de DSMB charter.

## 14. References

1. Krishnamurthi, R.V., et al., *The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study*. Glob Heart, 2014. **9**(1): p. 101-6.
2. Krishnamurthi, R.V., et al., *Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet Glob Health, 2013. **1**(5): p. e259-81.
3. van Asch, C.J., et al., *Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2010. **9**(2): p. 167-76.
4. Dirks, M., et al., *Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke*. Stroke, 2011. **42**(5): p. 1325-30.
5. Poon, M.T., A.F. Fonville, and R. Al-Shahi Salman, *Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(6): p. 660-7.
6. Brouwers, H.B. and S.M. Greenberg, *Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage*. Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(3): p. 195-201.
7. Lee, I.N., et al., *Dexamethasone reduces brain cell apoptosis and inhibits inflammatory response in rats with intracerebral hemorrhage*. J Neurosci Res, 2015. **93**(1): p. 178-88.
8. Ziai, W.C., *Hematology and inflammatory signaling of intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2013. **44**(6 Suppl 1): p. S74-8.
9. Chen, S., et al., *An update on inflammation in the acute phase of intracerebral hemorrhage*. Transl Stroke Res, 2015. **6**(1): p. 4-8.
10. Zhou, Y., et al., *Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation*. Prog Neurobiol, 2014. **115**: p. 25-44.
11. Anderson, C.S., et al., *Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage*. N Engl J Med, 2013. **368**(25): p. 2355-65.
12. Sansing, L.H., et al., *Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment*. J Neurosurg, 2003. **98**(5): p. 985-92.
13. Langhorne, P., et al., *Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2013. **44**(11): p. 3044-9.
14. Schreuder, F.H., et al., *Medical management of intracerebral haemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(1): p. 76-84.
15. Anderson, C.S., et al., *Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial*. Lancet Neurol, 2008. **7**(5): p. 391-9.
16. Qureshi, A.I., et al., *Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study*. Arch Neurol, 2010. **67**(5): p. 570-6.
17. Mayer, S.A., et al., *Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*. N Engl J Med, 2008. **358**(20): p. 2127-37.
18. Sprigg, N., et al., *Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial*. Lancet, 2018. **391**(10135): p. 2107-2115.

19. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial*. Lancet, 2013. **382**(9890): p. 397-408.
20. Mendelow, A.D., et al., *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial*. Lancet., 2005. **365**(9457): p. 387-397.
21. Yao, Z., et al., *Decompressive Craniectomy for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis*. World Neurosurg, 2018. **110**: p. 121-128.
22. Moussa, W.M. and W. Khedr, *Decompressive craniectomy and expansive duraplasty with evacuation of hypertensive intracerebral hematoma, a randomized controlled trial*. Neurosurg Rev, 2017. **40**(1): p. 115-127.
23. Wang, W.Z., et al., *Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China*. Int J Stroke, 2009. **4**(1): p. 11-6.
24. Mould, W.A., et al., *Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema*. Stroke, 2013. **44**(3): p. 627-34.
25. Morgan, T., et al., *Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial*. Acta Neurochir Suppl, 2008. **105**: p. 147-51.
26. Cho, D.Y., et al., *Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients*. Surg Neurol, 2006. **65**(6): p. 547-55; discussion 555-6.
27. Akhigbe, T., et al., *Stereotactic-Guided Evacuation of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2015. **84**(2): p. 451-60.
28. Zhou, X., et al., *Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Stroke, 2012. **43**(11): p. 2923-30.
29. Ramanan, M. and A. Shankar, *Minimally invasive surgery for primary supratentorial intracerebral hemorrhage*. J Clin Neurosci, 2013. **20**(12): p. 1650-8.
30. Ziai, W., et al., *Surgical Strategies for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage*. Semin Neurol, 2016. **36**(6): p. 531-541.
31. Kim, H., et al., *Treatment Strategies to Attenuate Perihematomal Edema in Patients With Intracerebral Hemorrhage*. World Neurosurg, 2016. **94**: p. 32-41.
32. Kim, Y.Z. and K.H. Kim, *Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome*. J Korean Neurosurg Soc, 2009. **46**(2): p. 109-15.
33. Fiorella, D., et al., *Minimally invasive evacuation of parenchymal and ventricular hemorrhage using the Apollo system with simultaneous neuronavigation, neuroendoscopy and active monitoring with cone beam CT*. J Neurointerv Surg, 2014.
34. Spiotta, A.M., et al., *Initial multicenter technical experience with the Apollo device for minimally invasive intracerebral hematoma evacuation*. Neurosurgery, 2015. **11 Suppl 2**: p. 243-51; discussion 251.

35. Fiorella, D., et al., *Minimally invasive evacuation of parenchymal and ventricular hemorrhage using the Apollo system with simultaneous neuronavigation, neuroendoscopy and active monitoring with cone beam CT*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(10): p. 752-7.
36. Fiorella, D., A. Arthur, and S. Schafer, *Minimally invasive cone beam CT-guided evacuation of parenchymal and ventricular hemorrhage using the Apollo system: proof of concept in a cadaver model*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(8): p. 569-73.
37. Ruiz-Sandoval, J.L., et al., *Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages*. Stroke, 2007. **38**(5): p. 1641-4.
38. Hemphill, J.C., 3rd, et al., *Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2015. **46**(7): p. 2032-60.
39. Steiner, T., et al., *European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage*. Int J Stroke, 2014. **9**(7): p. 840-55.
40. Auer, L.M., et al., *Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study*. J Neurosurg, 1989. **70**(4): p. 530-5.
41. Hanley, D.F., et al., *Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2016. **15**(12): p. 1228-1237.
42. Du, F.Z., et al., *The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e115777.
43. Demchuk, A.M., et al., *Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study*. Lancet Neurol, 2012. **11**(4): p. 307-14.
44. Brouwers, H.B., et al., *CT angiography spot sign in intracerebral hemorrhage predicts active bleeding during surgery*. Neurology, 2014. **83**(10): p. 883-9.
45. Morgenstern, L.B., et al., *Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2001. **56**(10): p. 1294-9.
46. Morgenstern, L.B., et al., *Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial*. Neurology, 1998. **51**(5): p. 1359-63.
47. Zuccarello, M., et al., *Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study*. Stroke, 1999. **30**(9): p. 1833-9.
48. Gregson, B.A., et al., *Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1496-504.
49. Wang, Y.F., et al., *The optimal time-window for surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: result of prospective randomized controlled trial of 500 cases*. Acta Neurochir Suppl, 2008. **105**: p. 141-5.
50. Teernstra, O.P., et al., *Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA)*. Stroke, 2003. **34**(4): p. 968-74.
51. Nagasaki, T., S. Inao, and T. Wakabayashi, *What does the CT angiography "spot sign" of intracerebral hemorrhage mean in modern neurosurgical*

- settings with minimally invasive endoscopic techniques?* Neurosurg Rev, 2013. **36**(3): p. 341-8.
52. Vespa, P., et al., *ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography-Guided Endoscopic Surgery) for Brain Hemorrhage: A Multicenter Randomized Controlled Trial.* Stroke, 2016. **47**(11): p. 2749-2755.
53. World Medical Association, *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.* JAMA, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
54. Brouwers, H.B., et al., *Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage.* JAMA Neurol, 2014. **71**(2): p. 158-64.
55. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.* Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.
56. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale* Stroke., 1989. **20**: p. 864-70.

## 15. TABLES

**Table 1. Modified Rankin Scale**

The modified Rankin Scale (mRS) is an ordinal hierarchical scale ranging from 0 to 5, with higher scores indicating more severe disability.[55] A score of 6 has been added to signify death.

Category	Short description	Long description
<b>0</b>	No symptoms	No symptoms
<b>1</b>	Symptoms, no disability	Minor symptoms that do not interfere with lifestyle
<b>2</b>	Slight disability	Slight disability, symptoms that lead to some restriction in lifestyle, but do not interfere with the patient's capacity to look after himself
<b>3</b>	Moderate disability	Moderate disability, symptoms that significantly restrict lifestyle and prevent totally independent existence
<b>4</b>	Moderately severe disability	Moderately severe disability, symptoms that clearly prevent independent existence though not needing constant attention
<b>5</b>	Severe disability	Severe disability, totally dependent patient requiring constant attention day and night
<b>6</b>	Death	Death

**Table 2. NIH Stroke Scale (NIHSS)**

The NIHSS is an ordinal hierarchical scale to evaluate the severity of stroke by assessing a patient's performance.[56] Scores range from 0 to 42, with higher scores indicating a more severe deficit. Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e. repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale definition
<p><b>1a. Level of consciousness.</b> The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = <b>Alert</b>; keenly responsive. 1 = <b>Not alert</b>; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = <b>Not alert</b>; required repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid and areflexic.</p>
<p><b>1b. LOC Questions.</b> The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct – there is not partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not “help” the patient with verbal or non-verbal clues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.</p>
<p><b>1c. LOC Commands.</b> The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.</p>

<p>should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e. follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	
<p><b>2. Best Gaze.</b> Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be a 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = <b>Normal</b>. 1 = <b>Partial gaze palsy</b>; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = <b>Forced deviation</b>; or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>
<p><b>3. Visual.</b> Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving finger appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patients receives a 1, and the results are used to respond to item 11.</p>	<p>0 = <b>No visual loss</b>. 1 = <b>Partial hemianopia</b>. 2 = <b>Complete hemianopia</b>. 3 = <b>Bilateral hemianopia</b> (blind including cortical blindness)</p>
<p><b>4. Facial Palsy.</b> Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or</p>	<p>0 = <b>Normal</b> symmetrical movements. 1 = <b>Minor paralysis</b> (flattened nasolabial</p>

<p>raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly response or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>fold, asymmetry on smiling) 2 = <b>Partial paralysis</b> (total or near-total paralysis of lower face) 3 = <b>Complete paralysis</b> of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).</p>
<p><b>5. Motor arm.</b> The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = <b>No drift</b>; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds. 1 = <b>Drift</b>; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support. 2 = <b>Some effort against gravity</b>; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity. 3 = <b>No effort against gravity</b>; limb falls. 4 = <b>No movement</b>.</p>
<p><b>6. Motor leg.</b> The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = <b>No drift</b>; leg holds 30-degree position for full 5 seconds. 1 = <b>Drift</b>; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed. 2 = <b>Some effort against gravity</b>; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity. 3 = <b>No effort against gravity</b>; leg falls to bed immediately. 4 = <b>No movement</b>.</p>
<p><b>7. Limb ataxia.</b> This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel shin tests</p>	<p>UN = Amputation or joint fusion, explain: 6a. Left Leg 6b. Right Leg.</p> <p>0 = <b>Absent</b>. 1 = <b>Present in one limb</b>. 2 = <b>Present in two limbs</b>.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain:</p>

are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.

**8. Sensory.** Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, 'severe or total sensory loss', should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will, therefore, probably score 1 or 0. The patient with brainstem stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients in a coma (item 1a=3) are automatically given a 2 on this item.

**9. Best language.** A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient

0 = **Normal**; no sensory loss.  
1 = **Mild-to-moderate sensory loss**; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched.  
2 = **Severe to total sensory loss**; patient is not aware of being touched in the face, arm and leg.

0 = **No aphasia**; normal  
1 = **Mild-to-moderate aphasia**; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.  
2 = **Severe aphasia**; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by

<p>in a coma (item 1a=3) will automatically score 3 on this item. The examiner must choose a score for the patient with stupor or limited cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.</p>	<p>the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.</p> <p><b>3 = Mute, global aphasia:</b> no usable speech or auditory comprehension.</p>
<p><b>10. Dysarthria.</b> If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if patient is intubated or has other physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.</p>	<p><b>0 = Normal.</b></p> <p><b>1 = Mild-to-moderate dysarthria;</b> patient slurs at least some words and, at worst, can be understood by some difficulty.</p> <p><b>2 = Severe dysarthria:</b> patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.</p> <p><b>UN = Intubated or other physical barrier.</b></p> <p>Explain:</p>
<p><b>11. Extinction and Inattention (formerly Neglect).</b> Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.</p>	<p><b>0 = No abnormality.</b></p> <p><b>1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention</b> or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.</p> <p><b>2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality;</b> does not recognize own hand or orients to only one side of space.</p>

**Table 3a and 3b. Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS)**

The ICH-GS Score (Table 3a) is a simple clinical grading scale that allows risk stratification (Table 3b) on presentation with ICH.[37]

**Table 3a**

Feature	Finding	Points
Age	<45	1
	45-64	2
	>65	3
Glasgow Coma Score	3-8	3
	9-12	2
	13-15	1
Location	Supratentorial	1
	Infratentorial	2
ICH Volume supratentorial	<40 mL	1
	40-70 mL	2
	>70 mL	3
Intraventricular blood	Yes	1
	No	2
ICH-score		5 - 13

**Table 3b**

ICH-Score	30-Day Mortality	Good functional outcome*
5	17%	83%
6	8%	76%
7	20%	60%
8	43%	27%
9	71%	16%
10	87%	4%
11	100%	0%
12	100%	0%
13	100%	0%

\*Defined as Glasgow outcome scale IV (no need for assistance in everyday life, employment is possible but may require special equipment) and V (light damage with minor neurological and psychological deficits).

## **16. APPENDICES**

### **16.1 Appendix 1. List of collaborating investigators**

#### **Principal investigators:**

Prof. dr. C.J.M. Klijn, neurologist, Radboudumc Nijmegen

Dr. R. Dammers, neurosurgeon, Erasmus MC Rotterdam

#### **Local investigators:**

##### *Site 1: Academic Medical Center, Amsterdam*

Prof. dr. W.P. Vandertop, neurosurgeon, local PI

Dr. S. Idema, neurosurgeon

Dr. J. Hoogmoed, neurosurgeon

Dr. F.W. Hoefnagels, neurosurgeon

Dr. J. Coutinho, neurologist

##### *Site 2: Radboud University Medical Center, Nijmegen*

Dr. H.D. Boogaarts, neurosurgeon

Prof. dr. C.J.M. Klijn, neurologist, local PI

Drs. F.H.B.M. Schreuder, neurologist, research coordinator

Drs. L. Sondag, PhD student

##### *Site 3: Erasmus MC, Rotterdam*

Prof. dr. C.M.F. Dirven, neurosurgeon

Dr. R. Dammers, neurosurgeon, local PI

Drs. J.W. Schouten, neurosurgeon

Drs. I.K. Haitsma, neurosurgeon

Dr. E.M. Bos, neurosurgeon

Prof. dr. D. Dippel, neurologist

Drs. P.M. Janssen, neurologist

##### *Site 4: Haaglanden Medical Center, Den Haag*

Dr. W.A. Moojen, neurosurgeon

Dr. J. Boiten, neurologist, local PI

Dr. I. van den Wijngaard, neurologist

##### *Site 5: Leiden University Medical Center, Leiden*

Dr. R.W. Koot, neurosurgeon

Prof. Dr. M.J.H. Wermer, neurologist, local PI

*Site 6: Maastricht University Medical Center, Maastricht*

Dr. O. Teernstra, neurosurgeon

Dr. I. De Ridder, neurologist, local PI

*Site 7: Medisch Spectrum Twente, Enschede*

Dr. K.H. Kho, neurosurgeon

Dr. P.J.A.M. Brouwers, neurologist, local PI

*Site 8: Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg*

Dr. B. Van der Pol, neurosurgeon

Dr. P.L.M. de Kort, neurologist, local PI

*Site 9: University Medical Center Groningen, Groningen*

Dr. J.M.C. van Dijk, neurosurgeon

Dr. G.J. Luijckx, neurologist, local PI

Dr. M. Uyttenboogaart, neurologist

*Site 10: University Medical Center Utrecht, Utrecht*

Prof. dr. A. van der Zwan, neurosurgeon, local PI

Prof . dr. L.J. Kappelle, neurologist

*Site 11: Isala Zwolle*

Dr. H.M. den Hertog, neurologist, local PI

To be determined, neurosurgeon

## **16.2 Appendix 2. Study committees**

### **Data Safety Monitoring Board**

Chair:

Prof C. Anderson, MD PhD FRACP, Professor of Neurology and Epidemiology, Faculty of Medicine, UNSW Sydney, Australia.

Neurologist, Neurology Department, Royal Prince Alfred Hospital

The George Institute for Global Health at Peking University Health Science Center, China

Member:

Prof Dr A. Algra, Professor of Clinical Epidemiology of Cerebrovascular Diseases, Utrecht Stroke Center, Department of Neurology & Neurosurgery and Julius Center University Medical Center Utrecht, The Netherlands

Prof dr W.C. Peul, MD PhD MBA, Professor & Chair Neurosurgery Leiden University Department of Neurosurgery, The Hague & Leiden, The Netherlands

### **Executive and writing committee**

R Dammers, neurosurgeon, ErasmusMC, C.J.M. Klijn, neurologist Radboudumc, J Boogaarts, neurosurgeon, Radboudumc, D Dippel, neurologist, Erasmus MC Rotterdam; Nijmegen; P de Kort, neurologist, ETZ Tilburg; P Vandertop, neurosurgeon, AMC, Amsterdam; M Wermer, neurologist, LUMC, Leiden; Bart van der Zwan, neurosurgeon, UMCU, Utrecht.

Drs. L. Sondag, Junior researcher Radboudumc.

Drs. F.H.B.M. Schreuder, neurologist, research coördinator, Radboudumc

### **Imaging assessment committee**

*CONTRAST Work Package: Imaging data management and analysis*

#### **WP leaders**

Charles Majoie (AMC, Amsterdam) and Aad van der Lugt (Erasmus MC, Rotterdam).

#### **WP members**

Henk Marquering (AMC, Amsterdam), Wiro Niessen (Erasmus MC, Rotterdam), Birgitta Velthuis(UMCU, Utrecht), Jan Albert Vos (Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) Yvo Roos (AMC, Amsterdam), Rick Dijkhuizen (UMCU, Utrecht).

**WP collaborators (imaging assessments)**

Dr Wim van Zwam, Dr. Linda Jacobi (MUMC, Maastricht); Dr. Hugo de Jong, Dr. Irene van der Schaaf, Dr. Jan Willem Dankbaar (UMCU, Utrecht); Dr. René van den Berg, Dr. Marieke Sprengers, Dr. Ludo F. Been, Dr. Bart Emmer (AMC, Amsterdam); Dr Joost C. Bot (VUmc, Amsterdam); dr Ad van Es, drs Pieter-Jan Doormaal, Drs W. Dinkelaar (Erasmus MC); Dr. Geert Lycklama (MCH, Den Haag); Sjoerd. Jenniskens (UMCN, Nijmegen); Marianne A. van Walderveen, Ido van den Wijngaard (LUMC, Leiden); Dr. Jo Peluso (Elisabeth Hospital, Tilburg); Dr. Albert J. Yoo (Texas Stroke Institute, Plano, Texas, United States of America)

**Outcome assessment committee**

To be announced

**Adverse event adjudication committee**

To be announced

**Trial statistician and methodologist**

Dr. H. Lingsma Dept. of Public Health (MGZ), Erasmus MC, Rotterdam

### **16.3 Appendix 3. CONTRAST: Collaboration for new treatments of acute stroke**

#### **Research leaders CONTRAST**

D. Dippel, MD PhD, dept. Neurology, Ee2240, Erasmus MC, PO Box 2040, 3000 CA

Rotterdam, Tel.+31107043979, [d.dippel@erasmusmc.nl](mailto:d.dippel@erasmusmc.nl)

C. Majoie, MD PhD, dept. Radiology, C1-426, AMC, PO Box 22660, 1100 DD Amsterdam,

Tel. +31295669111, [c.b.majoie@amc.uva.nl](mailto:c.b.majoie@amc.uva.nl)

#### **Overall scientific summary Contrast**

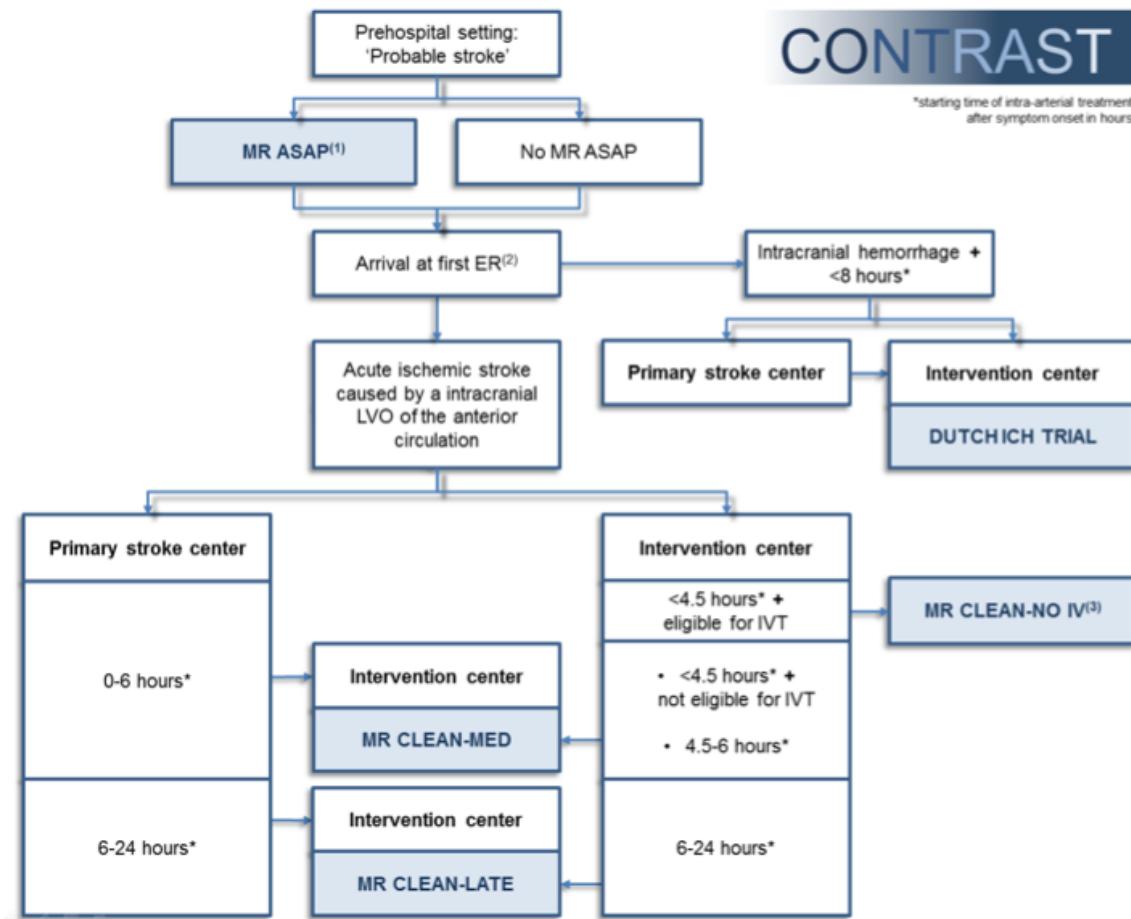
1. The Dutch ICH Surgery Trial pilot study will be carried out by members of Collaboration for New Treatments of Acute Stroke (CONTRAST). The overarching aim of CONTRAST is to improve outcome of patients with stroke by creating a consortium that blends mechanistic, basic scientific projects with pragmatic randomized clinical trials with a firm view of the future of Dutch Stroke Research beyond the coming five years.

The CONTRAST consortium will perform five large randomized clinical trials in acute stroke patients in the Netherlands, to test novel treatment strategies, aimed at preservation of ischemic tissue and to improve outcome after intra-arterial treatment by focusing on the optimization of IAT and the expansion of its indication.

1. Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch (MR ASAP): pre-hospital augmentation of collateral blood flow and blood pressure reduction;
2. Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands. The effect of periprocedural MEDication: heparin, antiplatelet agents, both or neither (MR CLEAN-MED): antithrombotics to prevent microvascular occlusion after IAT;
3. Intravenous treatment followed by intra-arterial treatment versus direct intra-arterial treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion (MR CLEAN-NO IV): immediate IAT without preceding thrombolysis;
4. Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Stroke treatment in The Netherlands for Late arrivals: MR CLEAN-Late (MR CLEAN-LATE): IAT in the 6 to 24 hour time window;
5. A prospective, multicenter, randomized open, blinded end-point clinical trial of minimally-invasive surgery, steroids or both in patients with spontaneous, non-traumatic supratentorial ICH in the Netherlands (DUTCH ICH Trial): microsurgical hematoma evacuation and dexamethasone in patients with ICH.

## Patient flow and selection into the CONTRAST trials

Participating centers may largely be similar for all five RCT's. Therefore, patient selection into the proper trial is represented in the following flow chart.



Glossary: MR ASAP: Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch; ER: Emergency Room; DUTCH ICH TRIAL: A prospective, multicenter, randomized open, blinded end-point clinical trial of minimally-invasive surgery, steroids or both in patients with spontaneous, non-traumatic supratentorial ICH in the Netherlands; MR CLEAN-MED: Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands. The effect of periprocedural MEDication: heparin, antiplatelet agents, both or neither; MR CLEAN-NO IV: Intravenous treatment followed by intra-arterial treatment versus direct intra-arterial treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion; IVT: intravenous thrombolysis with alteplase; MR CLEAN-LATE: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Stroke treatment in The Netherlands for Late arrivals

## **Considerations**

1. (1) The CONTRAST studies are independent RCT's. Patients who have been included in MR ASAP may also be included in one of the intervention trials for ischemic or for hemorrhagic stroke. Being eligible for two trials at the same time raises questions whether the trials influence each other's results. Therefore, we will perform pre-specified subgroup analyses to test for interaction between the different performed treatments. Further, part of the potential treatment effect in MR ASAP will be represented in the baseline characteristics measured at inclusion in the second trial, such as collaterals, blood pressure and NIHSS, which we will adjust for in all analyses.
2. (2) At the first ER (either a primary stroke center or a participating intervention center), all patients with a probable diagnosis of acute stroke will undergo non-contrast CT to differentiate between acute cerebral infarction or acute intracranial hemorrhage. When the first ER is a primary stroke center and the patient could be eligible for the DUTCH ICH TRIAL, MR CLEAN-MED or MR CLEAN-LATE study, the patient should be transferred to a participating intervention center (where inclusion in one of these studies, randomization and treatment takes place).
3. (3) Patients arriving at a primary stroke center first, will never be eligible for the MR CLEAN-NO IV, since intravenous thrombolysis with alteplase (IVT) cannot be withheld until after patient transfer to the participating intervention center. Patients who are eligible for inclusion in MR CLEAN-NO IV (primary presentation at intervention center, <4.5 hours + eligible for IVT) will not be included in MR CLEAN-MED. Patients presenting at the primary stroke center within 6 hours (both eligible or not eligible for IVT), could be eligible for the MR CLEAN-MED. Importantly by this scheme, competition between the intervention trials will not occur.

#### 16.4 Appendix 4. Common Core Data Set

Background information
Inclusion center
Time and date of inclusion
Study ID number

Inclusion check list
Age of 18 years or older
A score of at least 2 on the NIH Stroke Scale
A modified Rankin score of 0 - 2
Supratentorial ICH confirmed by admission CT
CTA ruling out causative vascular lesion (e.g. aneurysm, AVM, DAVF, CVST)
An ICH volume of at least 10 mL
An INR of at least 1.3
Minimally-invasive endoscopy-guided surgery possible within 8 hours from symptom onset (in surgical centers), or patient presenting within 8 hours of symptom onset (in non-surgical centers)
Written informed consent

Exclusion criteria
Pre-stroke modified Rankin Scale > 2
Causative vascular lesion (e.g. aneurysm, AVM, DAVF, CVST) on CTA or other known underlying cause (e.g. tumor, cavernoma)
Untreated coagulation abnormalities, including INR > 1.3 (point of care measurement allowed) and treatment with oral thrombin or factor X antagonists; patients on vitamin K antagonist can be included after correction of the INR.
Current known severe infection for which antibiotic treatment at time of ICH
Patient is moribund
Pregnancy

Baseline characteristics	
<b>Demographics</b> Age, sex, ethnicity	
<b>Clinical</b>	NIHSS, pre-stroke mRS, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, Glasgow coma scale, weight, height, body temperature

<b>Medical history and intoxications</b>	Previous stroke, TIA, intracerebral hematoma, thromboembolism, myocardial infarction, hypertension, hyperlipidemia, peripheral artery disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation or flutter, chronic heart failure, liver or renal disease, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, abnormal renal function, abnormal liver function, history of major bleeding, labile INR, mechanical aorta and/or mitral valve replacement, history of alcohol abuse, smoking status, use of drugs, premorbid cognitive function, falls in the past year, comorbidity influencing mRS
<b>Medication</b>	Antiplatelet agents, coumarines, direct oral anticoagulants (DOAC) heparin(oids), statins, antihypertensives, NSAIDs, gastric acid inhibitors
<b>Laboratory parameters</b>	INR at admission (with date and time), INR after correction of vitamin K antagonists if applicable, serum creatinine, GFR (Cockcroft-Gault), serum glucose, C-Reactive Protein, triglycerides, cholesterol status, Hb, HbA1c, when available APTT, PTT, anti-Xa, leukocyte count, thrombocyte count, bilirubin, AST, ALT and AP.
<b>Neuro-imaging*</b>	Date and time of admission CT, ICH location, ICH volume, IVH extension, subdural extension, spot sign on CTA, other predictors of hematoma growth perihematomal edema volume, perihematomal perfusion deficits, causative vascular lesion
<b>ICH-GS score</b>	See table 3a

\* Neuro-imaging parameters will be assessed by a central subcommittee.

Treatment and intervention	
<b>Standard treatment</b>	Date and time of informed consent, acute blood pressure lowering, administration of vitamin K, administration of prothrombin complex concentrate, platelet transfusion, dexamethasone, iv antihypertensive medication given yes/no; blood pressure at 1, 6, 12, and 24 hours after admission and at day 7 (or discharge if earlier than 7 days)
<b>Surgical</b>	Date and time of informed consent, acute blood pressure lowering, administration of vitamin K, administration of prothrombin complex concentrate, platelet transfusion, dexamethasone (also administration of dexamethason during

**NL63100.078.17 / the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH**

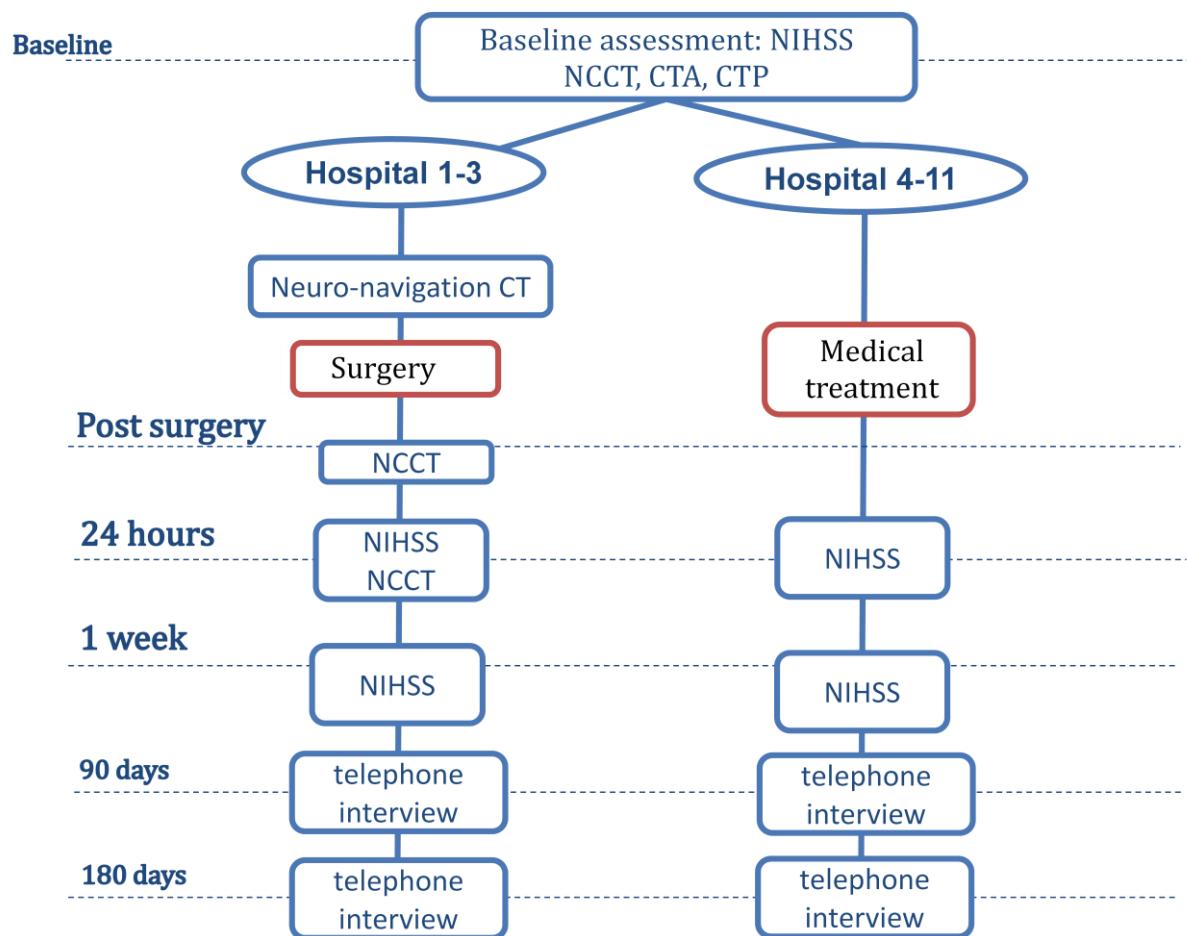
	surgery) , iv antihypertensive medication given yes/no; blood pressure at 1, 6, 12, and 24 hours after admission and at day 7 (or discharge if earlier than 7 days)  Name 1st and 2nd surgeon, neuronavigation used, endoscope used, device for ICH removal used, active bleeding during surgery, conversion to craniotomy, procedure related complications, amount of residual hematoma expected, highest en lowest bloodpressure during surgery
<b>Timing</b>	Time of:  Onset of symptoms  Arrival in emergency room  Arrival in operating room  Start anesthesia  Start of operative procedure (skin incision)  End of procedure (end of skin closure)
<b>Complications</b>	Procedure-related complications  Neurological deterioration
<b>Neuro-imaging*</b>	Residual ICH volume

Workflow (logistics)	
<b>Pre-hospital</b>	Time of symptom onset/last seen well, referrer
<b>Transfer from other hospitals</b>	Yes/no  If no: time of arrival  If yes: time of hospital admission transfer hospital, time of arrival intervention hospital, postal code
<b>Timing</b>	Time of:  Plain CT, CT angiography, perfusion CT, post-operative CT, neuronavigation CT, 24 hours CT

Follow-up	
<b>Clinical assessment at 1, 6, and 12</b>	Blood pressure, heart rate
<b>Clinical assessment at 24 hours and 7 days (or discharge)</b>	Blood pressure, heart rate, NIHSS, mRS
<b>Neuro-imaging at 2 hours in surgical arm</b>	Date and time  ICH volume (ABC/2), subdural extension, subarachnoidal extension, volume ventricular

	extension, IVH volume, perihematomal edema
<b>Neuro-imaging postoperative</b>	Date and time
<b>Neuro-imaging at 24 hours</b>	ICH volume (ABC/2), subdural extension, subarachnoidal extension, volume ventricular extension, IVH volume, perihematomal edema
<b>Additional NCCT in case of deterioration</b>	Date and time ICH volume (ABC/2), subdural extension, subarachnoidal extension, volume ventricular extension, IVH volume, perihematomal edema
<b>Clinical assessment at 24 hours</b>	Blood pressure, NIHSS
<b>Clinical assessment at 7 days or discharge</b>	Blood pressure, NIHSS, mRS Destination of discharge Interventions and diagnosis during hospital stay, including use of medication.
<b>Clinical assessment at 90 and 180 days via telephone interview</b>	mRS, EQ-5D-5L, Barthel Index, residency at time of follow up and during the preceding period
<b>Serious adverse events (at any given time)</b>  <b>An adverse event is considered serious when it causes mortality, is life-threatening, requires prolonged hospitalization, or results in persistent significant disability</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neurological deterioration (NIHSS score increase <math>\geq 4</math> or <math>\geq 2</math> points on one NIHSS item), intracerebral hemorrhage progression</li> <li>2. Symptomatic intracranial hemorrhage</li> <li>3. Subdural/epidural hemorrhage</li> <li>4. Ischemic stroke</li> <li>5. Major cardiac event</li> <li>6. Aspiration pneumonia, other infections, deep venous thrombosis, pulmonary embolism</li> <li>7. Post-operative site infection</li> <li>8. Allergic reaction</li> <li>9. Death from any cause within study period</li> <li>10. Extracranial hemorrhage</li> <li>11. Seizures</li> <li>12. Multiorgan failure</li> </ol>

## 16.5 Appendix 5. Schedule of study activities



Glossary: NCCT: Non-contrast computed tomography; CTA: Computed tomography angiogram; CTP: Computed tomography perfusion; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; Hospital 1-3: Surgical centers; Hospital 4-11: Medical treatment (standard care) centers.

## **16.6 Appendix 6. Surgical protocol**

### **NL63100.078.17 / Surgical protocol accompanying the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH**

**Version 2.0 September 17<sup>th</sup> 2018**

---

## **INTRODUCTION**

This surgical protocol is a supplement to the “RESEARCH PROTOCOL the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH”. This study intends to study the safety, feasibility, and technical effectiveness of minimally-invasive endoscopy-guided surgery for the treatment of supratentorial intracerebral hematoma (ICH). Moreover, the potential effect on functional outcome will be estimated through this multicentre, prospective, intervention study.

To ensure minimal performance bias we outline a surgical protocol to which including centres are obliged to adhere.

For details on study population, patient eligibility, and study procedures we refer to the RESEARCH PROTOCOL Sections 4 “Study Population” and 8 “Methods”.

## **INVESTIGATIONAL PRODUCT**

The investigational product is a device for minimally-invasive, endoscopy-guided hematoma removal. For this study the 1<sup>st</sup> generation of the Apollo™ system will be used. For more details on the investigational product itself and a review of its use to date be referred to the RESEARCH PROTOCOL Section 6 “Investigational Product”.

The choice of any particular device is left to the discretion of the neurosurgeon. When other devices will become available they may be used when they are deemed admissible by the steering committee.

## **SURGICAL PROTOCOL**

All patients included in the study receiving minimally-invasive endoscopy-guided surgery will be treated according to this surgical protocol and according to local institutional guidelines.

### **Training**

Surgeons will undergo a detailed instructional training on the stereotactic-guided endoscopic procedure including direct mentoring of the detailed step-by-step surgical protocol by the surgical principal investigator and hands-on training in a dry-lab setting. The latter will be provided by Penumbra, manufacturer of the Apollo™ systems at the IRCAD training facility in Strasbourg, France, or a similar set-up at another location.

### **Pre-operative neuroimaging and planning for frameless image-guided endoscopic surgery**

Depending on the institution and neuronavigation systems used, appropriately protocolled CT-imaging studies will be uploaded into the neuronavigation software for procedural planning and guidance. The use of surface merging or fiducial markers will be at the discretion of the surgeon. The timing of the neuronavigation (non contrast CT-) scan will be as soon as possible after informed consent. . A trajectory will be selected that is both technically feasible and allows access to the longest possible axis of the hematoma. For this, we adhere to the protocol as described in the ICES study.[52] The ideal trajectory, which is parallel to the long axis of the hematoma, is selected determining a candidate entry and target point. One of three approaches will be selected: (A) anterior frontal lobe approach, (B) posterior parietal lobe approach, (C) surface cortical approach, each of which will be designed to be parallel and in the middle of the long axis of the hematoma while avoiding the internal capsule, vasculature, eloquent white matter tracts, and ventricles.

### **Surgical procedure**

Patients will be placed upon the procedural table according to the approach used. The procedures will be performed under general anaesthesia and prophylactic antibiotics will be administered according to local protocol. An external localization array or other neuronavigation localization will be placed for registration according to the neuronavigation system in use. Once the appropriate entry point is identified, this area will be prepared and sterile draped according to institutional guidelines.

The image-guidance probe is positioned over the candidate entry point. The virtual extension of the probe tip can be employed to interrogate the candidate entry points to assess whether or not the endoscope sheath will transgress any critical functional areas. If need be, the entry point can be adapted intra-operatively.

A 1.5-2.0 cm burr hole or minicraniotomy will then be created in a standard manner of a size large enough to accommodate the selected endoscopy sheath. The dura is opened and the cortical surface coagulated and incised. A localization array (e.g., Instrument Adapter Clamp with Instrument Adapter Array, Brainlab AG) will be attached to the selected neuroendoscopic sheath and registered to the navigation system.

The sheath will then be advanced using neuronavigation into the targeted landing zone within the distal aspect, typically at 2/3 of the way along the long axis, of the hematoma (point # 1) and the inner obturator removed. The sheath will then be stabilized (e.g., manually stabilized, mechanically stabilized, or peeled away and stapled down) into position. The

neuroendoscope will then be inserted into the sheath and under direct visualization the Apollo Wand will be placed through the working channel of the trocar. The sheath will be irrigated at the discretion of the operator using the irrigation port of the endoscope and the irrigant will be intermittently aspirated with the Apollo system until a clear working view is created within the sheath that allows visualization of the surgical field at the sheath tip. The Apollo wand will be advanced under direct visualization to, or just beyond the tip of the sheath and actuated to evacuate the blood products. If the working view becomes obscured by blood products within the sheath, additional irrigation and aspiration will be performed intermittently to clear the field. This will be repeated until no further clot can be evacuated at this location. The endoscope sheath is then irrigated to be sure that there is no evidence of active bleeding. If active bleeding is detected then irrigation will be continued until the bleeding stops. If the bleeding will not stop adequately, the endoscope will be introduced into the sheath, fixed in place, and the bleeding point identified endoscopically. Once hemostasis is obtained the endoscope sheath is retracted to a point approximately 1/3 of the way into the hematoma cavity (point # 2). The suctioning and irrigation process is then repeated at point # 2. Suctioning will continue until at least 75-80% of the hematoma volume is thought to be removed. Lastly, the endoscope is introduced to be sure there is no sign of any ongoing streams of blood coming from any vessels, which might require coagulation. However, no rotational steering of the sheath or lateral exploration of the hematoma cavity, will be permitted. The cortical surface is inspected carefully to be sure that there is no ongoing bleeding from the corticotomy. The dura and skin are closed in a routine manner. A control NCCT is performed immediately after surgery or when possible intra-operatively (hybrid room, intra-operative CT) to confirm adequate hematoma evacuation and to assess for any complications (e.g., rebleeding, hydrocephalus, increased mass effect). The surgical goal is to achieve at least a 75-80% reduction in hemorrhage volume and/or a residual volume of <15 mL. It is at the surgeon's discretion to opt to immediately return to the OR to evacuate any residual hematoma.

### **Postoperative care protocol**

Patients are either admitted to the (neuro-)ICU or a dedicated Stroke Unit for postoperative care. Neurological evaluation will be performed as per institutional guidelines. Hypertension will be treated according to National Guidelines as will be the standard treatment for patients not in the study's surgical arm. For this, a systolic blood pressure of no higher than 160 mmHg will be strived for.

Ideally, patients should emerge rapidly from anaesthesia to permit immediate assessment of the results of surgery and to provide a baseline for continuing postoperative neurologic

**NL63100.078.17 / the Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous ICH**

---

follow-up. Nevertheless, there are some categories of patients in whom early awakening will not be deemed appropriate by the attending neurosurgeon (e.g. preoperative obtunded consciousness or inadequate airway control, high postoperative risk of brain edema, raised ICP, or deranged intracerebral hemostasis). This will remain at the discretion of the surgeon. Prophylactic use of low-molecular-weight heparin (LMWH) in immobile patients will be allowed. Intermittent pneumatic compression and elastic stockings can be applied in the first 72 hours,

Restarting anticoagulant or antiplatelet medication in patients with a clear indication will be allowed as of three days after surgery. There are, however, no trials to aid in this decision-making.

**16.7 Appendix 7. CE-mark for investigational device Apollo™, Penumbra.**



## **Quality System Approval Certificate**

**Medical Devices Directive 93/42/EEC**

*The National Standards Authority of Ireland as a duly designated Notified Body, (identification number 0050), for the purposes of the European Communities (Medical Devices) Regulations (S.I. No. 252 of 1994)*

*APPROVES THE QUALITY SYSTEM APPLIED BY*

**Penumbra, Inc.**

**One Penumbra Place  
Alameda, CA 94502  
USA**

*to the Product Family*

**Surgical Irrigation/Aspiration System (Apollo™ System)**

**GMDN Code: 41978**

*on the basis of examination under the requirements of Annex II, Section 3 of Directive 93/42/EEC.  
The use of the NSAI Notified Body identification number 0050 in conjunction with CE Marking of  
Conformance for this product family is hereby authorised.*

<b>Registration Number:</b>	<b>252.962</b>
<b>Original Approval:</b>	<b>10 November 2015</b>
<b>Last Amended on:</b>	<b>10 November 2015</b>
<b>Remains valid until:</b>	<b>09 November 2018</b>

**Signed:**

A handwritten signature of Kevin D. Mullane.

Approved by:  
Kevin D. Mullane  
Chief Executive Officer - NSAI Inc.

A handwritten signature of Susan Murphy.

Approved by:  
Susan Murphy  
European Medical Device Operations Manager

**This certificate remains valid on condition that the Approved Quality System is maintained in an adequate and efficacious manner.**  
*Details of the operational locations included within the scope of this approval can be obtained from NSAI*

*In the case of a Class III device, this certificate must be supported by a valid design examination certificate  
National Standards Authority of Ireland, 1 Swift Square, Northwood, Santry, Dublin 9, Ireland.*

Cert-114: EC Annex II-NL-A4 (5)



## **Quality System Approval Certificate**

**Medical Devices Directive 93/42/EEC**

*The National Standards Authority of Ireland as a duly designated Notified Body, (identification number 0050), for the purposes of the European Communities (Medical Devices) Regulations (S.I. No. 252 of 1994)*

*APPROVES THE QUALITY SYSTEM APPLIED BY*

**Penumbra, Inc.**

**One Penumbra Place  
Alameda, CA 94502  
USA**

*to the Product Family*

**Surgical Irrigation/Aspiration System (Apollo™ System)**

**GMDN Code: 41978**

*on the basis of examination under the requirements of Annex II, Section 3 of Directive 93/42/EEC.  
The use of the NSAI Notified Body identification number 0050 in conjunction with CE Marking of  
Conformance for this product family is hereby authorised.*

**Registration Number:** 252.962

**Original Approval:** 10 November 2015

**Last Amended on:** 10 November 2015

**Remains valid until:** 09 November 2018

**Signed:**

A handwritten signature in black ink.

Approved by:  
Kevin D. Mullane  
Chief Executive Officer - NSAI Inc.

A handwritten signature in black ink.

Approved by:  
Susan Murphy  
European Medical Device Operations Manager

**This certificate remains valid on condition that the Approved Quality System is maintained in an adequate and efficacious manner.**  
Details of the operational locations included within the scope of this approval can be obtained from NSAI

In the case of a Class III device, this certificate must be supported by a valid design examination certificate  
**National Standards Authority of Ireland, 1 Swift Square, Northwood, Santry, Dublin 9, Ireland.**

Cert-114: EC Annex II-NL-A4 (5)



**Attachment to Certificate 252.962.00 dated 10 November 2015**

**This Certificate covers 10 model(s)**

Model Reference	Detail
	<b>(Class III, Rule 6)</b>
AP7	Apollo™ Wand - Small
AP9	Apollo™ Wand - Large
	<b>(Class IIa, Rule 11)</b>
APOLLO	Apollo™ Pump (110V), Generator, Foot Switch, Mounting Pole
APOLLO230	Apollo™ Pump (230V), Generator, Foot Switch, Mounting Pole
APP1	Apollo™ Pump (110V)
APP230	Apollo™ Pump (230V)
APG1	Apollo™ Generator/Foot Switch
APFS1	Apollo™ Foot Switch
APIV1	Apollo™ Mounting Pole
	<b>(Class IIa, Rule 2)</b>
APTUBE1	Apollo™ Irrigation Tubing

## **16.8 Appendix 8. Patient information letter and informed consent forms**

### **Patientinformatiebrief en toestemmingsformulieren controlegroep**

(versie 2.0, d.d. 08-08-2018)

### **Patiëntinformatie voor deelname aan medisch wetenschappelijk onderzoek**

**Onderzoek naar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van spontane hersenbloedingen. De studie zal worden uitgevoerd in 10 Nederlandse ziekenhuizen en zal 400 patiënten omvatten. U beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek de informatie met partner, vrienden of familie. Lees ook de Algemene brochure Wetenschappelijk Onderzoek. Daarin staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker. Op bladzijde 8 vindt u de contactgegevens. U kunt ook de onafhankelijke deskundige, die op pagina 6 genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen.

#### **1. Wat is het doel van het onderzoek?**

U bent in ons ziekenhuis opgenomen omdat u bent getroffen door een hersenbloeding. Hoewel de zorg rondom patiënten met een hersenbloeding is verbeterd, zijn nieuwe, effectieve behandelingen uitgebleven. We onderzoeken of een nieuwe chirurgische behandeling succesvol is om het bloed te verwijderen. Bij deze operatie wordt door de neurochirurg het bloed door middel van een kijkoperatie via een klein gat in de schedel verwijderd. Indien het huidige wetenschappelijk onderzoek aantoont dat de operatie veilig is en dat met de operatie voldoende bloed kan worden verwijderd, dan zullen we in een vervolgonderzoek nagaan of dit de kans op overleven en zelfstandigheid kan vergroten.

#### **2. Welke behandeling wordt onderzocht?**

De nieuwe chirurgische behandeling wordt een minimaal-invasieve, endoscopisch-geleide operatie genoemd. Deze behandeling bestaat uit een aantal stappen. Allereerst wordt er een klein gat van ca. 1,5 cm in de schedel geboord. Hierdoor wordt een endoscoop (kijkbuis) ingebracht, die tot op de

plek van de hersenbloeding wordt opgevoerd. Via deze endoscoop kan het bloed met een speciaal tril- en zuigapparaat worden verwijderd zonder het hersenweefsel verder te beschadigen. Deze operatie wordt reeds bij patiënten gebruikt, maar is niet eerder in studieverband goed onderzocht.

### **3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**

In deze studie worden alle patiënten behandeld volgens de meest recente landelijke richtlijn. Dit houdt in dat u opgenomen wordt op een gespecialiseerde afdeling (een neurologie afdeling, een medium care afdeling of een intensive care afdeling), uw bloeddruk wordt gecontroleerd en zo nodig behandeld, en behandeling gericht op het voorkomen van complicaties en bevorderen van herstel wordt gegeven. In drie van de tien ziekenhuizen wordt aan totaal 40 patiënten naast de standaard behandeling ook de minimaal-invasieve, endoscopisch geleide operatie aangeboden. In het MUMC+, waar u onder behandeling bent, bestaat de mogelijkheid niet om – in het kader van dit onderzoek - met deze nieuwe chirurgische techniek geopereerd te worden. Het is voor u dus niet mogelijk om met de nieuwe chirurgische techniek behandeld te worden.

Indien u besluit om deel te nemen aan het onderzoek, zal u dus alleen behandeld worden volgens de meest recente landelijke richtlijn. Uw gegevens worden bewaard, en vergeleken met patiënten die wel met deze nieuwe chirurgische techniek behandeld zijn.

Nadat u 24 uur opgenomen bent geweest, wordt opnieuw lichamelijk onderzoek verricht. Na 1 week, meestal bent u dan nog opgenomen (of als u eerder wordt ontslagen uit het ziekenhuis op dat moment), wordt opnieuw een uitgebreid lichamelijk onderzoek verricht. Na 3 maanden en 6 maanden neemt een onderzoeksverpleegkundige of onderzoeksarts uit het Radboudumc telefonisch contact met u op, om te vragen naar uw gezondheid. Indien u zelf niet in staat bent de telefonische vragen te beantwoorden, zal het interview worden afgenummerd bij uw wettelijk vertegenwoordiger. Dit telefoongesprek duurt ongeveer 30 minuten.

### **4. Wat wordt er van u verwacht?**

Van u wordt verwacht aan de geplande controles na 24 uur, 1 week (of als u eerder wordt ontslagen uit het ziekenhuis op dat moment), 3 maanden en 6 maanden gehoor te geven. Omdat zwangere patiënten niet kunnen deelnemen aan deze studie, kan het nodig zijn dat er bij een zwangerschapstest wordt gedaan.

### **5. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?**

Naast de standaard behandeling die u krijgt, zijn er geen andere bewezen effectieve behandelingen voor het verbeteren van de uitkomst na een hersenbloeding.

**6. Wat zijn mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?**

Er is u voor u geen persoonlijk voordeel aan deelname aan de studie. Uw deelname kan wel bijdragen aan meer kennis over deze operatie als behandeling van hersenbloedingen. Een eventueel nadeel van deelname aan de studie is enige tijdsinvestering van u, met name voor de telefonische interviews op 3 maanden en 6 maanden na de hersenbloeding.

**7. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U zult gewoon behandeld worden met de behandeling volgens de huidige richtlijnen.

**Intrekken toestemming**

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en mag u zonder opgave van een reden besluiten om uw deelname te stoppen en de toestemming voor verwerking van uw gegevens weer intrekken, voor wat betreft dit onderzoek en voor wat betreft het toekomstig onderzoek. De reeds over u verzamelde gegevens zullen dan nog wel worden gebruikt in het onderzoek. Indien u wilt dat al uw gegevens worden verwijderd, dan kunt u daarom verzoeken.

**8. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?**

Het onderzoek wordt beëindigd op het moment van het telefonisch interview na 6 maanden of wanneer u besluit deelname aan het onderzoek te eerder beëindigen. Er zijn na afloop van het onderzoek geen verdere procedures meer.

**9. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?**

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade die mogelijk zou kunnen ontstaan als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. In bijlage B vindt u de verzekerde bedragen, de uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

**10. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over de studie bekend wordt?**

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreken we

dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek.

## **11. Wat gebeurt er met uw gegevens?**

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Elke proefpersoon krijgt een code die op de gegevens komt te staan. Uw naam en andere gegevens waaraan u kunt worden herkend, worden weggelaten. Alleen de onderzoekers weten welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de opdrachtgever van het onderzoek, maar alleen met die code, niet met uw naam. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt. Via een versleuteld bericht zullen daarnaast uw contactgegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever van het onderzoek, om u na 3 en 6 maanden telefonisch te kunnen bereiken.

### **Inzage van uw gegevens**

Sommige mensen mogen uw medische en persoonsgegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar uitgevoerd is. Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, onafhankelijke controleurs, en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Tevens kunnen uw gecodeerde gegevens met uw toestemming gebruikt worden om andere wetenschappelijke vragen te onderzoeken, bijvoorbeeld door ze op te nemen in internationale bestanden waarin gegevens uit meer vergelijkbare onderzoeken worden gecombineerd en geanalyseerd. Met uw toestemming kan aan de fabrikanten van medische hulpmiddelen of medicijnen inzage worden verleend in uw gecodeerde onderzoeksgegevens. Ook aan regulerende instanties (bijvoorbeeld de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten) kan inzage in uw medische gegevens worden gegeven. Alle bovengenoemde personen/instellingen houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens. De onderzoeker bewaart uw gegevens ten minste 15 jaar.

### **Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens**

Voor algemene informatie over uw rechten bij de verwerking van uw persoonsgegevens kunt u vinden op de website van de Autoriteit Persoonsgegevens. (<https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/onderwerpen/avg-nieuwe-europese-privacywetgeving/controle-over-je-data>).

Voor dit onderzoek is het Radboudumc verantwoordelijk voor de naleving van de regels voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Bij vragen over uw rechten kunt u contact met het Radboudumc opnemen. Zie bijlage A voor de contactgegevens.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling. Voor het MUMC is dit dhr. Hanhart. Hij is bereikbaar per e-mail via [jurriaan.hanhart@mumc.nl](mailto:jurriaan.hanhart@mumc.nl) en telefonisch via 043-387 59 10.

## **Registratie van het onderzoek**

Informatie over dit onderzoek staat geregistreerd in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken, namelijk het Nederlands Trial register (<http://www.trialregister.nl/>) en Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) Deze websites bevatten geen informatie die herleidbaar is tot u als persoon. Wel kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder DIST pilot study.

## **12. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?**

Wij laten uw huisarts schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u hiervoor geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

## **13. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?**

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten of vergoedingen verbonden.

## **14. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?**

De Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd conform de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene brochure.

## **15. Wilt u verder nog iets weten?**

Indien u na het lezen van deze informatie nog vragen heeft kunt u contact opnemen met uw behandelend arts of met een van de hieronder genoemde coördinatoren van het onderzoek (zie bijlage A). Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij twee onafhankelijk deskundigen. Dit zijn dr. E.J. van Dijk, neuroloog in het Radboudumc (024-3668374), en dr. M.L van Veelen-Vincent, neurochirurg in het Erasmus Medisch Centrum (010-7046571). Zij zijn bekend met dit onderzoek maar zijn niet direct betrokken.

### **Hoe te handelen bij klachten?**

Als u klachten hebt kunt u deze melden aan de onderzoeker of aan uw behandelende arts. Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken bij het onderzoek en een klacht willen indienen dan kunt u contact opnemen met het Patiëntvoorlichtingscentrum van het MUMC+. Deze afdeling is bereikbaar via telefoonnummer (043) 387 45 67.

### **Ondertekening toestemmingsverklaring**

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Het handtekeningenblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Wij danken u vriendelijk voor het lezen van deze informatie.

Hoogachtend,

Dr. I.R. de Ridder, neuroloog, lokale hoofdonderzoeker, MUMC+, Maastricht

Dr. O.P. Teernstra, neurochirurg, MUMC+, Maastricht

Mede namens het onderzoeksteam van de Dutch ICH studie:

Drs. L. Sondag, arts-onderzoeker neurologie, Radboudumc, Nijmegen

Drs. F.H.B.M. Schreuder, neuroloog en onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen

Dr. R. Dammers, neurochirurg en hoofdonderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr C.J.M. Klijn, neuroloog en hoofdonderzoeker, Radboudumc, Nijmegen

### **Bijlagen**

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Toestemmingsformulier proefpersoon en formulier 'Intrekken toestemming'
- D. Brochure "Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon" (versie 01-03-2017)

**Bijlage A: Contactgegevens**

Dr. I.R. de Ridder, neuroloog, lokale hoofdonderzoeker, MUMC+, Maastricht  
Telefoon: 043-3877058

Dr. O.P. Teernstra, neurochirurg, MUMC+, Maastricht  
Telefoon: 043-3874041

**Onderzoeksteam van de Dutch ICH studie:**

Drs. L. Sondag, arts-onderzoeker neurologie, Radboudumc, Nijmegen  
Telefoon: 06-11196911

Drs. F.H.B.M. Schreuder, neuroloog en onderzoeker, Radboudumc Nijmegen  
Telefoon: 024-3613394

Dr. R. Dammers, neurochirurg en hoofdonderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam  
Telefoon: 010-7035993

Prof. dr. C.J. Klijn, neuroloog en hoofdonderzoeker, Radboudumc, Nijmegen  
Telefoon: 024-3613394

**Bijlage B: Informatie over de verzekering.**

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is door het Radboudumc een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeringspolis is afgesloten met Centramed.

In geval van schade kunt u uw vordering indienen bij:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Postbus 7374

2701 AJ Zoetermeer

Tel. (070) 301 70 70

Email: Schade@centramed.nl

Contactpersoon: de heer mr. A.E. Santen

die door de verzekeraar is gemachtigd de vordering in behandeling te nemen.

De verzekering biedt een maximum dekking van Euro 650.000,-- per proefpersoon en Euro 5.000.000,-- voor het gehele onderzoek en Euro 7.500.000,-- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- Schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- Schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- Schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- Bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- Bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolgd is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.
- Schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarvoor u in de schriftelijke informatie bent gewaarschuwd, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was.

**Bijlage C: Toestemmingsformulier voor volwassenen die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn).**

**Titel: Onderzoek naar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Ik heb de informatiebrief gelezen. Ik heb van onderstaande onderzoeker uitleg gehad over de procedures, tijdsinvestering, bekende en verwachte belasting, risico's, ongemak en mogelijke bijwerkingen voor zover deze bekend zijn. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoeft ik geen reden te geven.

Ik weet dat mijn contactgegevens naar het onderzoeksteam van het Radboudumc gestuurd worden voor de telefonische afspraken op 3 en 6 maanden.

Ik geef toestemming dat het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, onafhankelijke controleurs, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en eventueel regulerende instanties (zoals de Food and Drug Administration) inzage kunnen krijgen in mijn medische gegevens en onderzoeksgegevens.

Ik geef toestemming dat de fabrikanten van de medische hulpmiddelen die gebruikt worden in de studie inzage krijgen in mijn gecodeerde onderzoeksgegevens.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te informeren over mijn deelname aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoet aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming voor het opvragen van informatie bij mijn huisarts en/of specialist(en) indien er informatie gewenst is over mogelijke bijwerkingen en/of ziekenhuis opnames.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

- Ik geef       **wel**  
                   **geen**

toestemming om mijn persoonsgegevens langer te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van hersenbloedingen.

- Ik geef       **wel**  
                   **geen**

toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Dit toestemmingsformulier wordt eerst ingevuld door de proefpersoon, vervolgens door de onderzoeker. Daarna wordt een kopie gemaakt. De kopie is voor de proefpersoon, het origineel wordt bewaard in de Investigator Site File.

**Bijlage C: Formulier ‘Intrekken eerder gegeven toestemming’ voor patiënten die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn).**

**Titel: Onderzoeknaar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Ik heb of mijn wettelijk vertegenwoordiger heeft eerder toestemming gegeven voor het deelnemen aan bovengenoemd onderzoek.

Met dit formulier trek ik mijn deelname aan bovengenoemd onderzoek volledig of gedeeltelijk in.

- Ik geef toestemming voor het gebruiken van eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee mijn deelname aan het onderzoek in vanaf dit moment (gedeeltelijke intrekking).
  
- Ik teken bezwaar aan tegen het gebruik van alle eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee mijn deelname aan het onderzoek volledig in.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

**Bijlage C:Formulier ‘Intrekken eerder gegeven toestemming’ voor volwassenen die niet zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsonbekwaam zijn).**

**Titel: Onderzoeknaar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Ik heb in naam van mijn naaste, of mijn naaste heeft zelf eerder toestemming gegeven voor het deelnemen aan bovengenoemd onderzoek.

Met dit formulier trek ik deelname van mijn naaste aan bovengenoemd onderzoek volledig of gedeeltelijk in.

- Ik geef toestemming voor het gebruiken van eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee de deelname aan het onderzoek in vanaf dit moment (gedeeltelijke intrekking).
  
- Ik teken bezwaar aan tegen het gebruik van alle eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee de deelname aan het onderzoek volledig in.

Naam proefpersoon: \_\_\_\_\_

Naam wettelijk vertegenwoordiger:

Relatie tot de proefpersoon:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

**Patientinformatiebrief en toestemmingsformulieren chirurgische groep**

(versie 2.0, d.d. -08-08-2018)

**Patiëntinformatie voor deelname aan medisch wetenschappelijk onderzoek**

**Onderzoek naar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van spontane hersenbloedingen. De studie zal worden uitgevoerd in 10 Nederlandse ziekenhuizen en zal 400 patiënten omvatten. U beslist zelf of u wilt meedoelen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek de informatie met partner, vrienden of familie. Lees ook de Algemene brochure Wetenschappelijk Onderzoek. Daarin staat veel algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hebt u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoekers. Op bladzijde 8 vindt u de contactgegevens. U kunt ook de onafhankelijke deskundige, die op pagina 6 genoemd wordt, om aanvullende informatie vragen.

**1. Wat is het doel van het onderzoek?**

U bent in ons ziekenhuis opgenomen omdat u bent getroffen door een hersenbloeding. Hoewel de zorg rondom patiënten met een hersenbloeding is verbeterd, zijn nieuwe, effectieve behandelingen uitgebleven. We onderzoeken of een nieuwe chirurgische behandeling succesvol is om een groot deel van het bloed te verwijderen. Bij deze operatie wordt door de neurochirurg het bloed door middel van een kijkoperatie via een klein gat in de schedel verwijderd. Indien het huidige wetenschappelijk onderzoek aantoon dat de operatie veilig is en dat met de operatie voldoende bloed kan worden verwijderd, dan zullen we in een vervolgonderzoek nagaan of dit de kans op overleven en zelfstandigheid kan vergroten.

**2. Welke behandeling wordt onderzocht?**

De nieuwe chirurgische behandeling wordt een minimaal-invasieve, endoscopisch-geleide operatie genoemd. Deze behandeling bestaat uit een aantal stappen. Allereerst wordt er een klein gat van ca. 1,5 cm in de schedel geboord. Hierdoor wordt een endoscoop (kijkbuis) ingebracht tot op de plek van de hersenbloeding. Via deze endoscoop kan de neurochirurg het bloed met een speciaal tril- en

zuigapparaat verwijderen zonder het omliggende hersenweefsel verder te beschadigen. Deze operatie is al bij patiënten uitgevoerd, maar is niet eerder in studieverband goed onderzocht.

### **3. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?**

In deze studie worden alle patiënten behandeld volgens de huidige landelijke richtlijn. Dit houdt in dat u opgenomen wordt op een gespecialiseerde afdeling (een neurologie afdeling, een medium care afdeling of een intensive care afdeling), uw bloeddruk wordt gecontroleerd en zo nodig behandeld, en behandeling gericht op het voorkomen van complicaties en bevorderen van herstel wordt gegeven. In drie van de tien ziekenhuizen die meedoen aan het onderzoek wordt aan in totaal 40 patiënten naast de standaard behandeling ook de minimaal-invasieve, endoscopisch-geleide operatie aangeboden. In het ErasmusMC waar u onder behandeling bent, bestaat de mogelijkheid om de nieuwe operatie te ondergaan.

Indien u besluit om deel te nemen aan het onderzoek, zal er twee uur na binnenkomst na de eerste CT-scan een nieuwe CT-scan verricht worden om te zien of de bloeding in deze tijd is veranderd. De operatie zal binnen acht uur na het ontstaan van de hersenbloeding gestart worden. Direct na de operatie zal opnieuw een CT-scan worden verricht om te beoordelen hoeveel bloed verwijderd is. Uw gegevens worden bewaard, en vergeleken met patiënten die niet met deze nieuwe chirurgische techniek behandeld zijn. Nadat u 24 uur opgenomen bent geweest wordt opnieuw een CT-scan verricht. Tevens wordt opnieuw een lichamelijk onderzoek verricht na 24 uur en na 1 week (of als u eerder wordt ontslagen uit het ziekenhuis, op dat moment). Na 3 maanden en 6 maanden neemt een onderzoeksverpleegkundige of onderzoeksarts van het Radboudumc telefonisch contact met u op om te vragen naar gezondheid. Indien u zelf niet in staat bent de telefonische vragen te beantwoorden, zal het interview worden afgenoemt bij uw wettelijk vertegenwoordiger. Dit telefoongesprek duurt ongeveer 30 minuten.

### **4. Wat wordt er van u verwacht?**

Van u wordt verwacht aan de geplande controles na 24 uur, 1 week (of als u eerder wordt ontslagen uit het ziekenhuis, op dat moment), 3 maanden en 6 maanden gehoor te geven. Ook kunt u alleen maar meedoen aan dit onderzoek als u geen bezwaar heeft tegen 3 extra CT-scans. Omdat zwangere patiënten niet kunnen deelnemen aan deze studie, kan het nodig zijn dat er een zwangerschapstest wordt gedaan.

**5. Wat zijn de andere mogelijke behandelingen?**

Naast de standaard behandeling, zijn er geen andere bewezen effectieve behandelingen voor het verbeteren van de uitkomst na een hersenbloeding.

**6. Wat zijn mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?**

Het is momenteel nog onvoldoende duidelijk of de operatie een voordeel biedt bovenop de standaard behandeling. Uw deelname draagt bij aan meer kennis over deze operatie als behandeling van hersenbloedingen. Mogelijke risico's van de operatie zijn de kleine kans op een infectie, een epilepsie aanval of een nieuwe bloeding. U ondergaat een drietal extra CT scans. Een CT onderzoek is niet gevaarlijk voor uw gezondheid. Wel gaat dit onderzoek gepaard met röntgenstraling: de totale hoeveelheid straling waaraan u blootgesteld wordt door een CT onderzoek is ongeveer 1,2 mSv. Ter vergelijking: de zogenaamde achtergrondstraling, de straling waar iedere Nederlander elk jaar gewoonlijk gemiddeld aan blootgesteld is, bedraagt 2 mSv per jaar.

Andere nadelen van deelname aan de studie zijn de tijd die u zult besteden aan de telefonische interviews 3 maanden en 6 maanden na de hersenbloeding.

**7. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?**

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. U zult gewoon behandeld worden volgens de huidige richtlijnen.

**Intrekken toestemming**

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en mag u zonder opgave van een reden besluiten om uw deelname te stoppen en de toestemming voor verwerking van uw gegevens weer intrekken, voor wat betreft dit onderzoek en voor wat betreft toekomstig onderzoek. De reeds over u verzamelde gegevens zullen dan nog wel worden gebruikt in het onderzoek. Indien u wilt dat al uw gegevens worden verwijderd, dan kunt u daarom verzoeken.

**8. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?**

Het onderzoek wordt beëindigd op het moment van het telefonisch interview na 6 maanden of wanneer u besluit deelname aan het onderzoek eerder te beëindigen. Er zijn na afloop van het onderzoek geen verdere procedures meer.

**9. Bent u verzekerd wanneer u aan het onderzoek meedoet?**

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade die mogelijk zou kunnen ontstaan als gevolg van het onderzoek. Dit geldt voor schade die naar boven komt tijdens het onderzoek, of binnen vier jaar na het einde van het onderzoek. In bijlage B vindt u de verzekerde bedragen, de uitzonderingen en de adresgegevens van de verzekeraar.

**10. Wordt u geïnformeerd als er tussentijds voor u relevante informatie over de studie bekend wordt?**

Het onderzoek zal zo nauwkeurig mogelijk volgens plan verlopen. Maar de situatie kan veranderen. Bijvoorbeeld door de reactie van uw lichaam, of door nieuwe informatie. Als dat zo is, bespreken we dat direct met u. U beslist dan zelf of u met het onderzoek wilt stoppen of doorgaan. Als uw veiligheid of welbevinden in gevaar is, stoppen we direct met het onderzoek.

**11. Wat gebeurt er met uw gegevens?**

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Elke proefpersoon krijgt een code die op de gegevens komt te staan. Uw naam en andere gegevens waaraan u kunt worden herkend, worden weggeletten. Alleen de onderzoekers weten welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de opdrachtgever van het onderzoek, maar alleen met die code, nooit met uw naam. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt. Via een versleuteld bericht zullen daarnaast uw contactgegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever van het onderzoek, om u na 3 en 6 maanden telefonisch te kunnen bereiken.

**Inzage van uw gegevens**

Sommige mensen mogen uw medische en persoonsgegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar uitgevoerd is.

Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, onafhankelijke controleurs, en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Tevens kunnen uw gecodeerde gegevens met uw toestemming gebruikt worden om andere wetenschappelijke vragen te onderzoeken, bijvoorbeeld door ze op te nemen in internationale bestanden waarin gegevens uit meer vergelijkbare onderzoeken worden gecombineerd en geanalyseerd. Met uw toestemming kan aan de fabrikanten van medische hulpmiddelen of medicijnen inzage worden verleend in uw gecodeerde onderzoeksgegevens. Ook aan regulerende instanties (bijvoorbeeld de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten) kan inzage in uw medische gegevens worden gegeven. Alle bovengenoemde personen/instellingen houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het

verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens. De onderzoeker bewaart uw gegevens ten minste 15 jaar.

### **Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens**

Voor algemene informatie over uw rechten bij de verwerking van uw persoonsgegevens kunt u vinden op de website van de Autoriteit Persoonsgegevens. (<https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/onderwerpen/avg-nieuwe-europese-privacywetgeving/controle-over-je-data>).

Voor dit onderzoek is het Radboudumc verantwoordelijk voor de naleving van de regels voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Bij vragen over uw rechten kunt u contact met het Radboudumc opnemen. Zie bijlage A voor de contactgegevens.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekslocatie. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling. Voor het ErasmusMC is dit dhr. P. van Hoogdalem, hij is bereikbaar via het secretariaat van de Afdeling Juridische zaken, via telefoonnummer 010-7034986

### **Registratie van het onderzoek**

Informatie over dit onderzoek staat geregistreerd in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken, namelijk het Nederlands Trial register (<http://www.trialregister.nl/>) en Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) Deze websites bevatten geen informatie die herleidbaar is tot u als persoon. Wel kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder DIST pilot study.

### **12. Wordt uw huisarts en/of behandelend specialist geïnformeerd bij deelname?**

Wij laten uw huisarts schriftelijk weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. U moet hiervoor toestemming geven op het toestemmingsformulier. Als u hiervoor geen toestemming geeft, kunt u niet meedoen aan het onderzoek.

### **13. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?**

Aan deelname aan dit onderzoek zijn geen kosten of vergoedingen verbonden.

### **14. Welke medisch-ethische toetsingscommissie heeft dit onderzoek goedgekeurd?**

De Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) van het Erasmus MC heeft dit onderzoek goedgekeurd conform de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Meer informatie over de goedkeuring vindt u in de Algemene brochure.

## **15. Wilt u verder nog iets weten?**

Indien u na het lezen van deze informatie nog vragen heeft kunt u contact opnemen met uw behandelend arts of met een van de hieronder genoemde coördinatoren van het onderzoek (zie bijlage A). Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij twee onafhankelijk deskundigen. Dit zijn dr. E.J. van Dijk, neuroloog in het Radboudumc (024-3668374), en dr. M.L van Veelen-Vincent, neurochirurg in het Erasmus Medisch Centrum (010-7046571). Zij zijn bekend met dit onderzoek maar zijn niet direct betrokken.

## **Hoe te handelen bij klachten?**

Als u klachten hebt kunt u deze melden aan de onderzoeker of aan uw behandelende arts. Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken bij het onderzoek en een klacht willen indienen dan kunt u contact opnemen met het secretariaat Klachtenopvang van het Erasmus MC. Deze afdeling is bereikbaar via telefoonnummer (010) 703 31 98.

## **Ondertekening toestemmingsverklaring**

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek. Het handtekeningenblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Wij danken u vriendelijk voor het lezen van deze informatie.

Hoogachtend,

Dr. R. Dammers, neurochirurg en hoofdonderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam

Drs. P.M Janssen, neuroloog en lokale onderzoeker Erasmus MC, Amsterdam

Namens het onderzoeksteam van de Dutch ICH studie:

Drs. L. Sondag, arts-onderzoeker neurologie, Radboudumc, Nijmegen

Drs. F.H.B.M. Schreuder, neuroloog, Radboudumc, Nijmegen

Dr. R. Dammers, neurochirurg en hoofdonderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr C.J.M. Klijn, neuroloog en hoofdonderzoeker, Radboudumc, Nijmegen

## **Bijlagen**

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Toestemmingsformulier proefpersoon en formulier 'Intrekken toestemming'
- D. Brochure "Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon" (versie 01-03-2017)

### **Bijlage A: Contactgegevens**

Dr. R. Dammers, neurochirurg en hoofdonderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam  
Telefoon: 010-7035993

Drs. P.M Janssen, neuroloog en lokale onderzoeker Erasmus MC, Amsterdam  
Telefoon 010-7030907

#### Onderzoeksteam van de Dutch ICH studie:

Drs. L. Sondag, arts-onderzoeker neurologie, Radboudumc, Nijmegen  
Telefoon: 06-11196911

Drs. F.H.B.M. Schreuder, neuroloog en onderzoeker, Radboudumc Nijmegen  
Telefoon: 024-3613394

Dr. R. Dammers, neurochirurg en hoofdonderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam  
Telefoon: 010-7035993

Prof. dr. C.J. Klijn, neuroloog en hoofdonderzoeker, Radboudumc, Nijmegen  
Telefoon: 024-3613394

**Bijlage B: Informatie over de verzekering.**

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is door het Radboudumc een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeringspolis is afgesloten met Centramed.

In geval van schade kunt u uw vordering indienen bij:

Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.

Postbus 7374

2701 AJ Zoetermeer

Tel. (070) 301 70 70

Email: Schade@centramed.nl

Contactpersoon: de heer mr. A.E. Santen

die door de verzekeraar is gemachtigd de vordering in behandeling te nemen.

De verzekering biedt een maximum dekking van Euro 650.000,-- per proefpersoon en Euro 5.000.000,-- voor het gehele onderzoek en Euro 7.500.000,-- per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- Schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- Schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- Schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- Bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- Bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolgd is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.
- Schade die een gevolg is van het optreden van een risico waarvoor u in de schriftelijke informatie bent gewaarschuwd, tenzij het risico zich in ernstiger mate voordoet dan was voorzien of het risico uiterst onwaarschijnlijk was.

**Bijlage C: Toestemmingsformulier voor volwassenen die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn).**

**Titel: Onderzoeknaar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Ik heb de informatiebrief gelezen. Ik heb van onderstaande onderzoeker uitleg gehad over de procedures, tijdsinvestering, bekende en verwachte belasting, risico's, ongemak en mogelijke bijwerkingen voor zover deze bekend zijn. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoeft ik geen reden te geven.

Ik weet dat mijn contactgegevens naar het onderzoeksteam van het Radboudumc gestuurd worden voor de telefonische afspraken op 3 en 6 maanden.

Ik geef toestemming dat het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, onafhankelijke controleurs, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en eventueel regulerende instanties (zoals de Food and Drug Administration) inzage kunnen krijgen in mijn medische gegevens en onderzoeksgegevens.

Ik geef toestemming dat de fabrikanten van de medische hulpmiddelen die gebruikt worden in de studie inzage krijgen in mijn gecodeerde onderzoeksgegevens.

Ik geef toestemming om mijn huisarts te informeren over mijn deelname aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming om de specialist(en) die mij behandelt te vertellen dat ik meedoet aan dit onderzoek.

Ik geef toestemming voor het opvragen van informatie bij mijn huisarts en/of specialist(en) indien er informatie gewenst is over mogelijke bijwerkingen en/of ziekenhuis opnames.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

- Ik geef  **wel**

**geen**

toestemming om mijn persoonsgegevens langer te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van hersenbloedingen.

- Ik geef  **wel**

**geen**

toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Dit toestemmingsformulier wordt eerst ingevuld door de proefpersoon, vervolgens door de onderzoeker. Daarna wordt een kopie gemaakt. De kopie is voor de proefpersoon, het origineel wordt bewaard in de Investigator Site File.

**Bijlage C: Formulier ‘Intrekken eerder gegeven toestemming’ voor patiënten die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn).**

**Titel: Onderzoeknaar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Ik heb of mijn wettelijk vertegenwoordiger heeft eerder toestemming gegeven voor het deelnemen aan bovengenoemd onderzoek.

Met dit formulier trek ik mijn deelname aan bovengenoemd onderzoek volledig of gedeeltelijk in.

- Ik geef toestemming voor het gebruiken van eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee mijn deelname aan het onderzoek in vanaf dit moment (gedeeltelijke intrekking).
  
- Ik teken bezwaar aan tegen het gebruik van alle eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee mijn deelname aan het onderzoek volledig in.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

**Bijlage C:Formulier ‘Intrekken eerder gegeven toestemming’ voor volwassenen die niet zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsonbekwaam zijn).**

**Titel: Onderzoeknaar het effect en de veiligheid van een nieuwe chirurgische behandeling van een spontane hersenbloeding**

**The Dutch ICH Surgery Trial pilot study; minimally-invasive endoscopy-guided surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage**

Ik heb in naam van mijn naaste, of mijn naaste heeft zelf eerder toestemming gegeven voor het deelnemen aan bovengenoemd onderzoek.

Met dit formulier trek ik deelname van mijn naaste aan bovengenoemd onderzoek volledig of gedeeltelijk in.

- Ik geef toestemming voor het gebruiken van eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee de deelname aan het onderzoek in vanaf dit moment (gedeeltelijke intrekking).
  
- Ik teken bezwaar aan tegen het gebruik van alle eerder verzamelde gegevens, en trek hiermee de deelname aan het onderzoek volledig in.

Naam proefpersoon: \_\_\_\_\_

Naam wettelijk vertegenwoordiger:

Relatie tot de proefpersoon:

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: \_\_ / \_\_ / \_\_

---