

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0****Registro GENISE**

Patrocinador:	FENI - FUNDACION ESPAÑOLA DE NEUROINTERVENCIONISMO
Responsabilidad del Estudio:	GENI - GRUPO ESPAÑOL DE NEURORADIOLOGIA INTERVENCIONISTA
Coordinador de Investigadores Principales:	Dr. Juan Miguel Macho Fernández, MD, PhD Presidente GENI
Centros de estudio:	Se mantendrá una lista actual de sitios en los Archivos de Estudio del Patrocinador
Fecha de emisión:	08/09/2020
Fecha(s) de la(s) enmienda(s)	N/A
<i>Este plan de investigación contiene información confidencial</i> para su uso por los Investigadores y sus representantes designados que participan en esta investigación clínica. Debe mantenerse confidencial y mantenerse en un lugar seguro. No copie ni distribuya sin permiso por escrito	

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación

Número de documento: GENI 0001

versión 1.0

Página de firma del investigador

Título del estudio:

Registro GENISE ReGistro Español de Tratamiento de aNeurismas
Intracraneales con el dispositivo Surpass Evolve

Centro del Estudio:

(Nombre de impresión del centro de estudio)

Yo, el abajo firmante, he leído y entiendo el plan de investigación especificado anteriormente y estoy de acuerdo en su contenido. Acepto realizar y llevar a cabo el estudio como se describe en el plan de investigación. Además, cuando corresponda, acepto alistar subinvestigadores que también acepten realizar y llevar a cabo el estudio como se describe en el plan de investigación.

Firma del Investigador

Nombre_impreso

DD / MMM / AAAA

Firma del co-Investigador

N/A ☐

Nombre impreso

DD / MMM / AAAA

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

Sinopsis del Estudio	
Título	ReGistro Español de Tratamiento de aNeurismas Intracraneales con el dispositivo Surpass Evolve (GENISE)
Patrocinador	FENI - FUNDACION ESPAÑOLA DE NEUROINTERVENCIONISMO
Dispositivos de registro	Este estudio es un registro abierto en el que se registrarán datos de 200 pacientes tratados en diferentes hospitales de España con el Sistema de derivación de flujo Surpass Evolve (FDS) También se recopilarán datos en todos los dispositivos (por ejemplo, catéteres, guías, Balones, etc.) utilizados en apoyo de los procedimientos de implante del dispositivo.
Indicación clínica	Los dispositivos neurovasculares de Stryker se utilizarán para el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales, de acuerdo con las instrucciones de Uso.
Objetivos principales	El objetivo principal de este registro abierto prospectivo es recopilar datos continuos del mundo real sobre la seguridad y el rendimiento del Sistema de derivación de flujo Surpass Evolve, utilizado para tratamiento del aneurisma intracraneal.
Objetivos secundarios	El objetivo secundario de este registro es recoger datos sobre la evolución de los pacientes para contribuir a la medicina basada en la evidencia de los dispositivos comercializados de Stryker Neurovascular para el tratamiento de aneurismas intracraneales. Los datos recopilados pretenden defender el interés de los Pacientes, Médicos Tratantes y Autoridades Reguladores y Entidades Pagadoras (para utilización en la planificación de cuidado de salud y reembolsos).
Diseño del Registro	Este es un registro nacional prospectivo, no aleatorio, multicéntrico y observacional. Todos los dispositivos utilizados en este registro serán productos ya comercializados en el mercado español. Los datos de cada paciente se recopilarán de acuerdo con el estándar local de atención en cada sitio participante a través de un seguimiento de 2 años (+/- 3 meses).
Número planificado de pacientes	Hasta 200 pacientes con aneurismas cerebrales tratados con Surpass Evolve pueden estar inscritos en este registro multicéntrico Español, con el objetivo de obtener datos evaluables de al menos 180 pacientes.
Número planificado de sitios	Hasta 50 centros en España pueden participar en este estudio.
Población a estudio	La población de pacientes consiste en pacientes diagnosticados con un aneurisma intracraneal que son tratados con un dispositivo Surpass Evolve, ya comercializado en el mercado. Este es un estudio observacional diseñado para documentar los resultados del mundo real observados durante el tratamiento estándar de atención y no está destinado a afectar la atención al paciente.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación

Número de documento: GENI 0001

versión 1.0

Uso previsto	Los dispositivos supervisados se utilizarán de acuerdo con las instrucciones de uso del producto (IFU) aprobadas por la autoridad reguladora local.
Duración del estudio	Se espera que la duración del reclutamiento de este registro sea de aproximadamente 2 años con un período de seguimiento de hasta 2 años (+/- 3 meses), con las amplias ventanas de tratamiento para permitir flexibilidad en torno al estándar de atención. Por lo tanto, la duración total de este registro es de aproximadamente 4 años (+ 3 meses).
Criterios de inclusión	Los siguientes criterios deben ser cumplidos por cada sujeto incluido en este estudio postcomercialización: 1. El paciente tiene un aneurisma intracraneal para el cual el investigador local ha decidido el tratamiento con un dispositivo Surpass Evolve (FDS). 2. El paciente tiene 18 años o más. 3. El paciente o representante legal está dispuesto y puede proporcionar consentimiento informado por escrito. 4. El paciente está dispuesto a cumplir con las visitas programadas y los exámenes según el estándar institucional de atención.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación
Número de documento: GENI 0001
versión 1.0

Criterios de Exclusión	El sujeto no será reclutado si cumple uno o más de los siguientes criterios: 1. La paciente esta embarazada o tiene previsto quedarse embarazada durante su participación en el estudio 2. El paciente esta incluido o tiene previsto ser reclutado en otro estudio concurrente farmacológico o de dispositivos médicos. 3. Cualquier condición que no permita al paciente cumplir con el seguimiento post-procedimiento según el estándar institucional de atención (ej.: condición médica, paciente que vive en el extranjero y no puede regresar para el seguimiento). 4. El paciente no reúne alguno de los criterios definidos por las IFU del dispositivo. 5. Otro aneurisma diferente al del estudio tratado dentro de los 30 días antes de la inscripción en el estudio. 6. El sujeto tiene un aneurisma objeto de tratamiento que no es sacular o fusiformes (ej.: dolicoectasia vertebrobasilar (VBD)) 7. Tratamiento planificado de otro aneurisma diferente al incluido en el estudio, pero en el mismo territorio vascular, dentro del período de seguimiento del estudio. 8. Evaluación de la Escala de Rankin modificada (mRS) ≥ 3 en el examen previo al procedimiento. 9. El sujeto ha recibido tratamiento con coiling asistido por stent o Flow diverter en una arteria portadora cerca del aneurisma objetivo del estudio. 10. El diámetro del vaso portador no está dentro rango definido por las IFU del dispositivo. 11. El uso de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes (ej: AAS o Clopidogrel) están contraindicados para el paciente, o no ha recibido doble tratamiento antiagregante previamente a la implantación del dispositivo. 12. El paciente padece una infección viral o bacteriana activa. 13. La angiografía previa al tratamiento muestra una anatomía inapropiada para el tratamiento endovascular, debida a condiciones tales como: severa tortuosidad o estenosis y/o vasoespasma grave que no responde a la terapia farmacológica. 14. El aneurisma objeto de tratamiento es un aneurisma intracraneal roto. 15. Cualquier otra alarma incluida en las IFU deberá ser considerada durante el proceso de inclusión (ej.: alergia conocida al material que compone el dispositivo).
-------------------------------	---

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación
Número de documento: GENI 0001
versión 1.0

Medidas de resultados de eficacia	La valoración de la eficacia primaria para los pacientes tratados con el sistema Flow Diverter Surpass Evolve de Stryker Neurovascular es: • Oclusión completa (Tipo 1 en la clasificación de Raymond/Roy) del aneurisma diana sin retratamiento, o estenosis significativa ($\geq 50\%$) de la arteria portadora a un año (+/- 6 meses) después del procedimiento, mediante evaluación de laboratorio central de imagen independiente (Core-Lab) de la angiografía por sustracción digital (ASD) adquirida. La valoración de eficacia secundaria para los pacientes tratados con un sistema diversificador de flujo Surpass Evolve incluye lo siguiente: • Recanalización del aneurisma estudiado a lo largo de los 24 meses de seguimiento mediante evaluación angiográfica. • Estenosis de la arteria portadora $>50\%$ a lo largo de los 24 meses de seguimiento. • Retratamiento del aneurisma hasta 2 años después del procedimiento. • Cambios en la Clasificación de Raymond Roy valorado con cualquier seguimiento por imagen. • Evaluación del tamaño del aneurisma a 12 meses comparado con el tamaño previo al tratamiento. Estos resultados serán evaluados mediante un laboratorio de imagen independiente (Core-lab).
Medidas de resultados de seguridad	La variable de seguridad principal es: Muerte neurológica relacionada con un Ictus o accidente cerebrovascular incapacitante ($mRS \geq 3$ en un mínimo de 90 días después del ictus) en el territorio del vaso tratado durante 12 meses después del procedimiento (+/- 6 meses), según lo adjudicado por un Comité de Eventos Clínicos independiente (CEC). Las variables de seguridad secundarias son: • Accidente cerebrovascular hasta 2 años de seguimiento, clasificado como: AIT mayor, menor, silencioso o transitorio (accidente cerebrovascular que tiene un deterioro neurológico focal + correlación de imágenes y un AIT solo como deterioro neurológico focal (sin cambios en las imágenes), discapacitante / no discapacitante (Incapacitante: accidente cerebrovascular que conduce a una mRS de ≥ 3 puntos a ≥ 90 días después del accidente cerebrovascular) y mórbido / no mórbido (mórbido: accidente cerebrovascular que conduce a una disminución de la mRS a los ≥ 90 días después del accidente cerebrovascular en comparación con puntuación pre-ictal). • Eventos adversos relacionados con el dispositivo o el procedimiento durante 2 años +/- 3 meses después de su colocación, incluida la trombosis del dispositivo y el movimiento del dispositivo (acortamiento o migración). • Rotura / nueva rotura del aneurisma hasta 2 años de seguimiento • Cualquier hemorragia intracraneal (parenquimatosa o subaracnoidea) hasta 2 años de seguimiento;

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación
Número de documento: GENI 0001
versión 1.0

	• Mortalidad por todas las causas hasta 2 años de seguimiento: clasificación adicional de muerte neurológica (relacionada con accidente cerebrovascular) frente a muerte no neurológica a 1 y 2 años. • Buen resultado clínico (mRS 0-2) a 1 y 2 años.
Otras medidas de resultados	– El éxito técnico del procedimiento se define como implantación del dispositivo en la ubicación prevista (por paciente) – Tiempo de procedimiento y número de dispositivos utilizados – Resultados analizados por tamaño del dispositivo y tamaño del vaso principal (<2,5 frente a > 2,5 mm) – Duración de la estancia hospitalaria y tiempo del regreso a domicilio, incluidas las duraciones departamentales como (UCI, Ingreso en Planta, atención de enfermería, rehabilitación, etc.). – Tiempo y tasa de reincorporación al trabajo. – Tiempo y tasa de reincorporación a las actividades diarias.
Evaluaciones del Comité de Eventos Clínicos (CEC)	Un CEC independiente adjudicará los eventos adversos para los resultados de seguridad preespecificados.
Evaluación del laboratorio de imagen (core-Lab)	Un laboratorio central independiente (Core-lab) evaluará los datos de imágenes recopilados para obtener resultados de rendimiento / eficacia preespecificados.
Parámetros estadísticos primarios y de tamaño de la muestra	Según una revisión de la literatura, se espera que la incidencia de 12 meses del criterio de valoración principal de seguridad sea del 8%. Teniendo esto en cuenta, se ha seleccionado un estimado de 200 sujetos con aneurismas intracraneales para proporcionar 176 sujetos evaluables a los 12 meses. Esto proporcionaría un margen de error para el intervalo de confianza del 95% para este criterio de valoración (por aproximación exacta), de $\pm 5,1\%$, haciendo que los límites inferior y superior sean del 2,9% al 13,1%, respectivamente.
Programa de seguimiento	Los datos que se recopilan de los pacientes de este registro de acuerdo con el estándar de atención e incluyen los siguientes plazos: • Basal (antes del tratamiento) • Procedimiento • Post procedimiento • Seguimiento por atención habitual, – a 3 (+/- 3) meses – a 1 año (+/- 6 meses) – a 2 años (+/- 3 meses) después del tratamiento.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación

Número de documento: GENI 0001

versión 1.0

Índice de Contenidos

1. Introducción.....	10
1.1. Información básica	10
1.1.1. Antecedentes.....	10
1.1.2. Magnitud del problema.....	11
1.1.3. Opciones de tratamiento actuales	11
1.2. Registro GENISE	14
2. Descripción del dispositivo del registro GENISE	14
2.1. Etiquetado de dispositivos.....	15
3. Justificación del estudio.....	16
3.1. Estudio Primario SCENT.....	16
3.2. Registro Surmont	17
4. Riesgos y beneficios del dispositivo utilizado en este registro.	17
5. Objetivos de estudio	18
5.1. Objetivo principal.....	18
5.2. Objetivo secundario.....	18
6. Diseño del Registro	19
6.1. Eficacia Primaria Medida de Resultados	19
6.2. Medida de resultados de seguridad primaria.....	19
6.3. Medidas de resultados de eficacia secundaria.....	19
6.4. Medidas secundarias de resultados de seguridad	20
6.5. Otras Variables.....	20
6.6. Método de asignación de pacientes a tratamientos	21
6.7. Población a Estudiar.....	21
6.8. Criterios de selección	22
6.9. Inscripción.....	25
6.10. Visitas de estudio.....	25
6.11. Retirada del paciente:	30
6.12. Paciente perdido para el seguimiento	31
7. Métodos estadísticos.....	31
7.1. Estimación y justificación del tamaño de la muestra	31
7.2. Poblaciones de análisis.....	31
7.3. Análisis estadístico.....	32
8. Gestión de datos.....	32

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación

Número de documento: GENI 0001

versión 1.0

8.1.	Recopilación y procesamiento de datos	32
9.	Monitorización.....	33
10.	Eventos adversos.....	33
10.1.	Definiciones y clasificaciones de eventos adversos	35
10.2.	Requisitos de informes	37
10.3.	Fallos del dispositivo, malfuncionamientos e inconformidades del producto.....	37
10.4.	Relación AE.....	38
11.	Análisis de beneficios de riesgo.....	39
11.1.	Minimización de riesgos.....	39
12.	Comité de Estudio.....	40
12.1.	Comité Directivo	40
12.2.	Comité de Eventos Clínicos (CEC).....	40
13.	Consideraciones éticas	40
13.1.	Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP)	40
13.2.	Junta de Revisión Institucional/Comité de ética/Consejo de ética de investigación	41
13.3.	Adhesión al Plan de Investigación.....	41
14.	Administración de Estudios	41
14.1.	Requisitos de documentación previa al estudio.....	41
14.2.	Criterios para terminar el estudio	42
14.3.	Criterios para suspender/terminar un centro de estudios.....	42
15.	Política de publicación	42
16.	Referencias.....	43
17.	Apéndices.....	46

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****1. Introducción****1.1. Información básica****1.1.1. Antecedentes**

Un aneurisma es una dilatación similar a un globo de una arteria, resultante de un debilitamiento de la pared del vaso y puede ocurrir en cualquier arteria del cuerpo. Los aneurismas intracraneales son un problema de salud importante en todo el mundo. Entre el 1,5 y el 5% de la **población general** tiene o desarrollará un aneurisma cerebral. [1] **Los aneurismas ocurren en todos los grupos de edad, pero la incidencia aumenta con la edad.** Los aneurismas son más frecuentes en personas de 50 a 60 años y son aproximadamente tres veces más frecuentes en las mujeres. [2]

Si no se tratan, los aneurismas pueden seguir creciendo hasta que se rompen. El riesgo de ruptura de un aneurisma intracraneal intacto no es bien conocido y depende de múltiples factores, **como el tamaño y la ubicación del aneurisma.** [3] **Los aneurismas con crecimiento documentado en estudios de neuroimagen seriados tienen un riesgo de ruptura anual estimado del 2,4%.** El Estudio Internacional de Aneurismas Intracraneales no rotos (ISUIA) evaluó la historia natural de 1.937 aneurismas no rotos en 1.449 pacientes [4] con un seguimiento medio de 8,3 años [5]. El estudio mostró que el 2,2% de estos pacientes **tuvieron una ruptura confirmada durante el seguimiento, y el 66% de estas rupturas fueron mortales.** **Aproximadamente el 85% de los aneurismas cerebrales se encuentran en la circulación anterior, mientras que el 15% se ubican en la circulación posterior.** [6] Si un aneurisma intracraneal se rompe (**la incidencia es de 10 en cada 100,000 personas al año**), la sangre se filtra al espacio subaracnoideo altamente sensible alrededor del cerebro, lo que resulta en una hemorragia subaracnoidea (SAH). La SAH causa vasoespasmo cerebral (constricción de las arterias cerebrales debido a que la sangre es nociva en el espacio subaracnoideo), que a su vez causa accidente cerebrovascular isquémico en hasta 15-20% de los pacientes. [7] [8] La SAH aneurismática se asocia con una alta tasa de **mortalidad, y cerca de la mitad de estas rupturas** resultan en la muerte dentro de los seis meses. [5] [9] [10] Los pacientes que sobreviven a un SAH aneurismática inicial corren un riesgo significativo de tener una nueva ruptura. Varios informes indican que, si no se trata, hay una tasa de sangrado de más del 50% dentro de los primeros seis meses desde la presentación inicial de un SAH [11] [12]. De los que sobreviven, alrededor del 66% sufren algún déficit neurológico permanente.

Incluso si un aneurisma intracraneal no se rompe (la prevalencia está entre el 2% y el 3,2% en la población general [13]), puede provocar complicaciones graves. A medida que el aneurisma crece, puede presionar los nervios, ejercer presión sobre el tejido cerebral o interferir con otras arterias o venas. La ceguera, la parálisis, la hidrocefalia y otras morbilidades pueden ocurrir. Además, a medida que el trombo se forma en el saco aneurismático, un fragmento de trombo puede liberarse, viajar a través del flujo sanguíneo a áreas distales y causar un accidente vascular isquémico tromboembólico.

1.1.2. Magnitud del problema

El accidente cerebrovascular es la enfermedad neurológica potencialmente mortal más común, la cuarta causa principal de muerte en Estados Unidos ¹, y 795.000 personas sufren un accidente cerebrovascular nuevo o recurrente cada año. La hemorragia es responsable del por 13% de los eventos y la mayoría están relacionados con la ruptura de los aneurismas intracraneales. La incidencia de los aneurismas intracraneales no rotos se ha estimado que en la población general oscilan en un rango entre el 2% y el 6%^{4,5}.

La presentación más común de un aneurisma intracraneal es una hemorragia subaracnoidea (HSA) secundaria a la ruptura del aneurisma, una emergencia médica devastadora con una incidencia anual en América del Norte de ⁶ aproximadamente 12 por 100.000. En una minoría de pacientes, los aneurismas pueden diagnosticarse antes de romperse, generalmente debido a exámenes de detección relacionados con antecedentes familiares o enfermedad asociada concomitante. Además, un número cada vez mayor de pacientes tiene aneurismas diagnosticados como hallazgos incidentales durante la neuroimagen por otra indicación (angiografía carotídea / cerebral, estudios por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC)). Si no se tratan, estos aneurismas podrían provocar un evento neurológico o la muerte.

1.1.3. Opciones de tratamiento actuales

Los enfoques actuales para tratar las Aneurismas intracraneales (AIs) incluyen neurocirugía abierta (clipaje quirúrgico) y técnicas endovasculares cerradas (coiling, coiling asistido por stent y derivadores de flujo). Cada una de estas opciones de tratamiento se describe con más detalle a continuación.

1. Clipaje quirúrgico

Antes de 1995, el tratamiento tradicional de los aneurismas intracraneales era el clipaje quirúrgico. Al realizar el clipaje quirúrgico, el cráneo se abre quirúrgicamente y se colocan clips metálicos en el cuello del aneurisma para excluirlo de la arteria portadora y evitar una ruptura. En general, se considera que el clipado quirúrgico es muy eficaz con resultados duraderos a largo plazo, pero se asocia con tasas de morbilidad y mortalidad más altas en comparación con la reparación endovascular de aneurismas que son susceptibles de cualquier forma de tratamiento. Además, esta forma de tratamiento es más invasiva, requiere una convalecencia hospitalaria más prolongada y es técnicamente difícil de realizar en ciertas partes del cerebro (como la circulación posterior). Además, los aneurismas de cuello ancho pueden ser difíciles, si no imposibles, de tratar con un clip quirúrgico, ya que a menudo no hay un cuello verdadero o el cuello es demasiado ancho para sujetarlo con éxito con un clip quirúrgico. Para los aneurismas no rotos, se recomienda el uso de clips quirúrgicos como opción de tratamiento solo en casos de bajo riesgo, como sujetos jóvenes con aneurismas pequeños de la circulación anterior¹⁰.

2. Embolización con coils (coiling)

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

A principios de la década de 1990, el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales avanzó significativamente por la aportación de Guido Guglielmi, que utilizó espirales de platino desprendidas electrolíticamente para empaquetar y embolizar el saco del aneurisma. El fundamento fue excluir el aneurisma de la circulación y así reducir el riesgo de rotura y HSA. Varios ensayos controlados, aleatorizados, prospectivos y bien realizados de aneurismas rotos y no rotos demostraron que los resultados angiográficos y clínicos de esta modalidad de tratamiento fueron equivalentes, si no mejores, a los que se obtienen a partir del recorte quirúrgico¹¹⁻¹⁵. Como resultado, la embolización con coils electrolargables se convirtió en el estándar de atención en todo el mundo para la oclusión endovascular de aneurismas intracraneales rotos y no rotos.

Los coils para embolizar tienen limitaciones, ya que no pueden usarse para tratar todos los aneurismas con morfologías diferentes. Los aneurismas con cuello ancho no son candidatos ideales para el tratamiento con espirales embólicas^{16,17}. Un cuello ancho puede permitir que las espirales cercanas a la base del aneurisma se prolapsen hacia la arteria principal, lo que podría causar la formación de trombos en la arteria principal y accidentes cerebrovasculares isquémicos distales. Un cuello ancho puede dificultar el empaquetamiento completo del aneurisma con espirales, lo que da como resultado una tasa relativamente alta de recanalización del aneurisma y, a menudo, requiere un nuevo tratamiento posterior de la lesión. Guglielmi et al fueron los primeros en informar que lograron una oclusión completa en sólo el 15,4% de los aneurismas con cuello ancho frente al 81,0% de los de cuello pequeño¹⁸. La observación se confirmó posteriormente en otros estudios¹⁹⁻²¹. Oclusión completa de 289 aneurismas intracraneales de cuello ancho, se han publicado con tasas de oclusión entre 7.1%-50.0% en tiempos de seguimiento angiográfico promedio que varían de 3 a 30 meses²⁰⁻²⁷. Conseguir una oclusión completa es importante puesto que la reruptura de un aneurisma intracraneal, una complicación poco frecuente pero importante del tratamiento de aneurismas rotos, se ha mostrado que está íntimamente relacionado con el relleno residual del aneurisma tratado²⁸. De un modo similar, la oclusión completa tras el tratamiento endovascular, se asocia con menor probabilidad de recanalización del aneurisma²⁹.

3. Coiling asistido por stent (SAC)

Durante la embolización asistida por stent (SAC), se despliega un stent cruzando el cuello del aneurisma para proporcionar protección al vaso principal y estabilizar el aneurisma mientras se permite la inserción de espirales embólicas a través de los intersticios del stent en el saco aneurismático. El stent evita que las espirales se hernien en el vaso principal y permite una mayor densidad de empaquetamiento de espirales embólicas en el saco aneurismático, siendo este último asociado con una reducción en las tasas de recanalización, ruptura y re-ruptura de aneurismas^{26,30}. Los avances tecnológicos en stents han permitido el tratamiento endovascular de aneurismas que en el pasado ofrecían un mal resultado, o no habría sido posible debido a las características morfológicas del aneurisma^{26,31,32}.

La embolización con coils asistida por stent es actualmente el abordaje endovascular de primera línea más utilizado para los aneurismas intracraneales de cuello ancho de menos

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

de 10 mm de tamaño. Una revisión bibliográfica que comprende 39 artículos y 1517 sujetos tratados con coiling asistidos por stent informó una tasa general de complicaciones del 19%, con una tasa de mortalidad periprocedimiento del 2,1% y una tasa de oclusión completa del 61% en el seguimiento³³. Sin embargo, se han registrado tasas de recurrencia y retratamiento de aneurismas de hasta 16% y 10%, respectivamente³⁴.

4. Derivadores de flujo

Los derivadores de flujo son los dispositivos endovasculares aprobados más recientemente para el tratamiento de aneurismas intracraneales. A diferencia de las técnicas endovasculares convencionales, la desviación del flujo es un proceso biológico progresivo. Inicialmente, el desviador de flujo produce una reducción del flujo en el aneurisma, progresando con el tiempo hasta la formación eventual de un trombo estable dentro del aneurisma y la cicatrización y retracción del aneurisma. El desviador de flujo también sirve como un andamio para la cobertura de tejido neointimal a través del cuello del aneurisma con exclusión del aneurisma de la circulación de la arteria madre. Los desviadores de flujo no se colocan dentro del cuerpo de un aneurisma y, por lo tanto, el ancho del cuello no es una consideración para determinar el tratamiento. Para muchos tipos de aneurismas, la derivación del flujo se ha convertido rápidamente en el tratamiento de elección porque las tasas de curación son altas y las tasas de complicaciones son razonablemente bajas. A diferencia de los stents tradicionales, que requieren una gran fuerza de apertura radial, los stents desviadores de flujo están diseñados para tener una fuerza de apertura radial baja para facilitar la navegación. Además, los stents desviadores de flujo requieren una mayor cobertura de metal y una menor porosidad mientras mantienen la atenuación de los poros; esto se ha logrado utilizando un diseño metálico trenzado para muchos dispositivos.

5. Dispositivo Intracavicular (ISD)

Mientras que la mayoría de los stents desviadores de flujo funcionan modificando el flujo al trabajar dentro del vaso principal (intraluminal), la nueva frontera en la desviación del flujo funciona dentro del saco del aneurisma (intracavicular). Estos dispositivos ocupan la lesión promoviendo la endotelización con oclusión mecánica. Dado que estos no están presentes en el vaso principal, no se necesita tratamiento antiplaquetario a largo plazo que alivie el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Muchos factores afectan el éxito de la interrupción del flujo intracavicular en la práctica clínica, incluida la selección del paciente, el rendimiento de la angiografía, la selección del dispositivo, la colocación del catéter, las estrategias de desprendimiento y el manejo de complicaciones. Algunos dispositivos ISD han obtenido la marca CE en Europa e incluyen WEB (Woven EndoBridge), Medina Embolic Device, Artissee, Contour (Cerus) Neurovascular System. Se han publicado los primeros informes de casos y datos de animales sobre la experiencia positiva con WEB, Artissee, Medina y Contour³⁵⁻⁴¹.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****1.2. Registro GENISE**

El Registro GENISE; es un estudio post-mercado nacional diseñado para recopilar datos continuos de seguridad y rendimiento del mundo real sobre el diversificador de flujo Surpass EVOLVE y otros productos Neurovasculares la compañía Stryker comercializados actualmente y utilizados para el tratamiento de los aneurismas intracraneales. También se recopilarán y analizarán los datos económicos sanitarios para recopilar el coste/efectividad de los tratamientos y las discusiones sobre sus costes. Además de la recopilación de datos en dispositivos implantados, se realizará una recopilación detallada de datos en los dispositivos coadyuvantes y las terapias utilizadas.

Este es un registro nacional prospectivo, no aleatorio, multicéntrico y observacional que está destinado a inscribir hasta 200 pacientes en aproximadamente 50 hospitales. Todos los dispositivos utilizados en este registro serán productos de uso autorizado ya en España. Los datos de cada paciente se recopilan de acuerdo con el estándar regional de atención en cada sitio participante a través de un seguimiento de 2 años +/- 3 meses. Los datos recopilados incluirán la información demográfica y del procedimiento de los pacientes, información del dispositivo, medicamentos, eventos adversos y resultados clínicos y neurológicos. Cualquier imagen angiográfica y de Resonancia Magnética/MRA o Tomografía Computerizada/angio-CT que se genere según los estándares institucionales de atención se cargará en el sistema de captura electrónica de datos (EDC) para su análisis.

Los datos del registro están destinados a apoyar los intereses de los pacientes, médicos, autoridades reguladoras, pagadores e industria facilitando la recopilación de pruebas del mundo real para proporcionar una evaluación del rendimiento en tiempo real de los productos neurovasculares de Stryker comercialmente utilizados en España. Este registro también proporcionará evidencia que puede ayudar a los médicos a seleccionar un dispositivo apropiado y describir las técnicas más eficientes utilizadas para tratar a los pacientes con aneurismas intracraneales.

2. Descripción del dispositivo del registro GENISE

El dispositivo que se incluye en el Registro Genise es el sistema de derivador de flujo sanguíneo Surpass Evolve (FDS). También se recopilarán datos de todos los dispositivos (por ejemplo, catéteres, guías, balones, etc.) utilizados en apoyo de los procedimientos del implante del dispositivo.

Se trata de un registro nacional y se reconoce que las aprobaciones reglamentarias locales de dispositivos elegibles para este registro pueden diferir entre regiones. Este estudio está diseñado para permitir la inclusión nacional de dispositivos elegibles comercializados en España y regulados por las aprobaciones regulatorias locales actuales. Todos los tamaños de producto aprobados para su uso por la agencia reguladora española pueden ser incluidos.

Todos los dispositivos supervisados incluidos en este registro deben utilizarse de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU) del producto. Los investigadores deberán tener experiencia con el uso de los diversores de flujo para inscribir los pacientes en el registro con este dispositivo y/o

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

ser apoyados durante al menos los 3 primeros implantes, por otro doctor con experiencia (Proctor) en **Surpass Evolve (FDS)**.

El sistema de derivación de flujo Surpass Evolve se compone de un dispositivo implantable trenzado y auto expandible precargado en un cable de entrega de stent (SDW), alojado dentro de una funda de introducción. El implante está construido de cromo cobalto en una estructura de malla tubular. Una vez liberado de la restricción del catéter de liberación en el vaso, el derivador de flujo se expande al diámetro del lumen del vaso. En su forma expandida, el implante está diseñado para redirigir el flujo sanguíneo fuera del aneurisma hacia el vaso portador, lo que produce la oclusión progresiva del aneurisma, dejando las ramas laterales de los vasos permeables debido a su diseño de malla.

El sistema Surpass Evolve consta de los siguientes componentes:

- Surpass Evolve Flow Diverter (implante)
- Guía y portador: compuesto de acero inoxidable que incluye un recubrimiento hidrófilico para lubricidad y marcadores radiopacos proporcionan visibilidad bajo fluoroscopia.
- Vaina de introducción: Cuyo componente a base de polímero utilizado para proteger y portar el dispositivo antes de ser transferido el FDS al catéter del implante.
- Dispositivo de torque opcional.

Se requiere también un microcateter Stryker Neurovascular Excelsior XT-27 Standard Straight (0.027 en ID) con un mínimo de 135 cm de longitud junto con el sistema de derivador de flujo Surpass Evolve, para su liberación.

El sistema de desvío de flujo EVOLVE está actualmente indicado para su uso para el tratamiento de aneurismas intracraneales saculares o fusiformes que se pueden encontrar en arterias con un diámetro de 2,0 mm y 5,0 mm. Como resultado, Surpass Evolve está actualmente disponible en diámetros que van de 2,5 a 5,0 mm y en longitudes que van de 12 a 40 mm para el tratamiento de vasos arteriales que van de 2,0 a 5,0 mm. Cada dispositivo se envía estéril y etiquetado para un solo uso. Los dispositivos deben utilizarse de acuerdo con la IFU.

2.1. Etiquetado de dispositivos

Se incluye una copia del IFU del dispositivo en cada paquete de dispositivo. Las etiquetas y el etiquetado de los dispositivos generalmente contienen la siguiente información según corresponda:

- Dimensiones del dispositivo
- Número de lote
- Fecha de caducidad (Límite de uso)

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

- Información de compatibilidades

3. Justificación del estudio

El Registro GENISE es un estudio observacional o post-comercialización diseñado para evaluar el éxito de los procedimientos y los resultados clínicos asociados con las técnicas de los neuroradiólogos intervencionistas que utilizan los dispositivos neurovasculares Stryker utilizados en situaciones del mundo real cuando se tratan aneurismas intracraneales en todas las regiones de la geografía española.

Los datos del Registro GENISE también tendrán el potencial de ayudar a comprender mejor los resultados funcionales de las personas que sufren un aneurisma intracraneal un año después del tratamiento.

La justificación para realizar el Estudio GENISE está respaldada por dos estudios anteriores que utilizan Surpass Streamline. Surpass Streamline recibió la marca CE en diciembre de 2010 y desde entonces el registro SURMOUNT ha recopilado información sobre temas que utilizan Surpass Streamline en la UE. A continuación, se muestra más información sobre estos estudios críticos.

3.1. Estudio Primario SCENT

El ensayo SCENT fue un ensayo fundamental multicéntrico, prospectivo, de un solo brazo, no aleatorizado, de laboratorio central para evaluar la seguridad y eficacia del desviador de flujo Surpass Streamline en el tratamiento de aneurismas intracraneales grandes o gigantes, de cuello anchos no embolizados o que habían recanalizado previamente. -.

Para inscribirse en SCENT, los aneurismas diana debían estar localizados en el segmento de la arteria carótida interna intracraneal (ICA) que se extiende desde el segmento petroso hasta el extremo carotídeo en su bifurcación hacia las arterias cerebrales anterior y media, y debían ser de cuello ancho (≥ 4 mm) y tamaño grande o gigante (≥ 10 mm de diámetro). La variable principal de eficacia del estudio incluyó tres componentes: oclusión completa del aneurisma, ausencia de estenosis significativa de la arteria principal ($\leq 50\%$) y ausencia de retratamiento a los 12 meses. El criterio principal de valoración de seguridad fue accidente cerebrovascular ipsilateral mayor (aumento de NIHSS ≥ 4) o muerte neurológica en 12 meses. Los resultados del estudio se compararon con los objetivos de rendimiento derivados de una revisión exhaustiva de la literatura médica. Para que el estudio fuera declarado un éxito, era necesario rechazar las hipótesis nulas tanto de seguridad ($H_0 = PIs < 0,20$) como de eficacia ($H_0 = P_{Ie} > 0,50$).

En 26 centros médicos, en los Estados Unidos y Europa, desde octubre de 2012 hasta noviembre de 2015, 236 pacientes de 19 a 80 años con cuello ancho grande (10-24 mm) o gigante (≥ 25 mm) (≥ 4 mm) no roto o aneurismas sin ruptura aguda de la ACI se inscribieron en SCENT. Se inscribieron 180 pacientes en la cohorte modificada por intención de tratar (mITT). En la cohorte mITT, hubo 15 (8,3%) aneurismas fusiformes y 164 (91,1%) aneurismas saculares por evaluación de laboratorio central. El tamaño medio del aneurisma fue de 12,0 mm. Trece (7,4%) aneurismas eran gigantes (≥ 25 mm) de tamaño. Sesenta y cuatro (35,5%) aneurismas estaban

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

en segmentos más distales (supraclinoideo, hipofisario superior, arteria comunicante posterior) de la ACI. La duración media del procedimiento fue de 53,6 minutos. Surpass se implantó con éxito en el 97,8% de los pacientes con una media de 1,1 dispositivos por paciente.

SCENT cumplió con las metas primarias de desempeño de seguridad y efectividad. La tasa de efectividad primaria a los 12 meses fue del 62,8% [(113/180), IC del 95%: 55,3; 69,9] y la tasa de ictus ipsilateral mayor o muerte neurológica a los 12 meses fue del 8,3% [(15/180), IC del 95%: 4,7, 13,4] según lo adjudicado por el Comité de Eventos Clínicos (CEC) responsable de evaluar los hallazgos de seguridad. La FDA reevaluó los hallazgos del estudio y determinó que la tasa de accidente cerebrovascular ipsilateral mayor o muerte neurológica a los 12 meses fue del 10,6% [(19/180), IC del 95%: 6,5; 16,0]. Se realizó un análisis post hoc adicional del criterio de valoración principal de seguridad a petición de la FDA utilizando una definición de criterio de valoración modificada de accidente cerebrovascular discapacitante o muerte neurológica en la que el accidente cerebrovascular discapacitante se definió como una puntuación de mRS ≥ 3 en un mínimo de 90 días después del accidente cerebrovascular. Utilizando esta definición modificada, la tasa de fallos de seguridad primaria dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento fue del 6,1% (11/180; IC del 95%: 3,1; 10,7).

3.2. Registro Surmont

SURMOUNT es un registro internacional prospectivo, observacional, multicéntrico, de un solo brazo, posterior a la comercialización, con una inscripción consecutiva planificada de un mínimo de 150 pacientes tratados con el desviador Surpass Flow de acuerdo con el estándar de atención en hasta 30 sitios de registro. Fuera de los EE. UU., Surpass Flow Diverter está indicado para su uso en el tratamiento de aneurismas intracraneales saculares o fusiformes que surgen de un vaso principal con un diámetro de ≥ 2 mm y $\leq 5,3$ mm.

El primer paciente fue tratado el 18 de marzo de 2015. En junio de 2018, se completó la inscripción. El seguimiento clínico de los sujetos está en curso, al igual que la recopilación y limpieza de datos.

El criterio principal de valoración de la eficacia de este estudio de registro es la oclusión del aneurisma al 100%, según una evaluación de las imágenes de cada paciente a los 12 meses (± 180 días) después del procedimiento. Un laboratorio central independiente realizará el análisis de imágenes en relación con el criterio de valoración principal de eficacia. La evaluación de seguridad final se basará en todos los sujetos tratados. Como mínimo, los análisis de seguridad finales preespecificados incluirán todos los EA intraprocedimiento, todos los EA neurológicos, todos los EA del sitio de acceso que requieran tratamiento adicional, todos los EA relacionados con el dispositivo y cualquier EA que provoque la muerte.

4. Riesgos y beneficios del dispositivo utilizado en este registro.

Los riesgos que pueden estar asociados con el uso de los dispositivos neurovasculares Stryker incluidos en este registro son similares a los asociados con el uso de otros desviadores de flujo,

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

y se enumeran en la IFU. La IFU se incluye con cada dispositivo, o alternativamente, se puede obtener una copia directamente de Stryker Neurovascular. Dado que este registro será observacional, que no se requerirán procedimientos adicionales más allá de los que son médicamente necesarios, de los que son emergentes o planificados previamente, y de los que conforman los estándares de atención de cada institución, consecuentemente no hay riesgos médicos adicionales conocidos asociados con la participación en este registro. Asimismo, no hay beneficios directos para los pacientes que participan en este registro.

Los datos anónimos acumulados en este registro ayudarán al GENI a supervisar la seguridad y el rendimiento de Surpass EVOLVE durante el uso del mundo real, y estos datos podrían utilizarse potencialmente para mejorar aún más la seguridad y el rendimiento de estos dispositivos cuando se utilizan para tratar a futuros pacientes. Además, los datos anónimos de este registro pueden ofrecer a las autoridades sanitarias y a las comunidades médicas una mejor comprensión del uso de los stents derivadores de flujo en el tratamiento de aneurismas intracraneales. Dentro de este registro, se cree que los métodos de evaluación del paciente, los procedimientos de implante del dispositivo y el momento de las visitas de seguimiento están dentro del ámbito de la práctica médica habitual, y no comprometen los derechos o la seguridad de los pacientes.

5. Objetivos de estudio

5.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este registro es recopilar datos continuos de seguridad y rendimiento del dispositivo en el mundo real sobre el dispositivo Derivador de Flujo Surpass Evolve de Stryker Neurovascular cuyo uso ya ha sido aprobado comercialmente y que se utiliza para tratar aneurismas intracraneales.

Los datos del registro están destinados a apoyar los intereses de los pacientes, médicos, autoridades reguladoras y la industria facilitando la recopilación de pruebas del mundo real para proporcionar una evaluación del rendimiento en tiempo real de los productos neurovasculares de Stryker comercialmente lanzados al mercado.

5.2. Objetivo secundario

El objetivo secundario de este registro es la utilización de los datos recopilados para otros fines, incluidos, entre otros:

- Apoyo a los intereses de los pacientes y médicos proporcionando evidencia que pueda ayudar a los médicos a seleccionar un dispositivo apropiado.
- Análisis de coste / efectividad.
- Debates sobre rentabilidad.
- Actualizaciones de los expedientes de dispositivos correspondientes.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

También se recopilarán datos sobre las terapias utilizadas, dispositivos implantados y adyuvantes (por ejemplo, catéteres, guías, balones, etc.) utilizados en los procedimientos de implante del Surpass Evolve.

6. Diseño del Registro

Este estudio es un registro nacional observacional prospectivo, no aleatorio y multicéntrico, diseñado para reunir evidencia del mundo real y proporcionar una evaluación continua y la presentación periódica de informes sobre la seguridad y el rendimiento del Stent Derivador de Flujo Surpass Evolve de la compañía Stryker para tratar aneurismas intracraneales. También se recopilarán datos de otros productos endovasculares neurovasculares de soporte utilizados para el correcto implante del mismo (por ejemplo, catéteres, cables guía, balones, etc.). Este estudio está diseñado para permitir la inclusión de dispositivos disponibles y aprobados para su uso por las aprobaciones regulatorias locales actuales y posteriores, de modo que un nuevo dispositivo elegible pueda ser incluido en el registro una vez que sea autorizado para su uso por las autoridades reguladoras y comercialmente disponible en España.

Este estudio se llevará a cabo en hasta 50 centros nacionales. Se esperan hasta 200 pacientes inscritos en este registro. La inscripción en un solo hospital se limitará a no más del 20% (40 casos) del número total de pacientes.

Se espera que la duración de la inscripción de este registro sea de aproximadamente 2 años con un período de seguimiento de hasta 2 años (+/- 3 meses). Por lo tanto, la duración total de este registro es de aproximadamente 4 años.

6.1. Medida de Eficacia Primaria de Resultados

La **variable de eficacia primaria** para los pacientes tratados con el sistema de derivación de flujo Surpass Evolve incluye lo siguiente:

- Oclusión completa (tipo 1 según la escala de Raymond Ray) del aneurisma objetivo sin retratamiento, o estenosis significativa de la arteria principal ($> / = 50\%$) al año (+/- 6 meses) después del procedimiento, según la evaluación de laboratorio central independiente de las imágenes obtenidas mediante angiografía por sustracción digital (DSA)

6.2. Medida de resultados de seguridad primaria

Muerte neurológica relacionada con un ictus o accidente cerebrovascular discapacitante ($mRS \geq 3$ en un mínimo de 90 días después del accidente cerebrovascular) en el territorio del vaso tratado durante los 12 meses después del procedimiento (+/- 6 meses), según lo adjudicado por un Comité de Eventos Clínicos independiente (CEC).

6.3. Medidas de resultados de eficacia secundaria

Las variables finales de eficacia secundaria para los pacientes tratados con un sistema Flow Diverter Surpass Evolve incluyen los siguientes:

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

- Recanalización del aneurisma tratado hasta 2 años después del procedimiento mediante evaluación angiográfica
- Estenosis de la arteria portadora $\geq 50\%$ durante los 24 meses de seguimiento.
- Retratamiento del aneurisma hasta 2 años después del procedimiento.
- Cambios en la clasificación de Raymond/Roy evaluados con cualquier seguimiento de imágenes.
- Evaluación del tamaño del aneurisma a los 12 meses en comparación con el pretratamiento

6.4. Medidas secundarias de resultados de seguridad

Las variables de seguridad secundarias incluyen lo siguiente:

- **Ictus hasta 2 años de seguimiento**, clasificado como: mayor, menor, asintomático o transitorio-AIT (Ictus el que tiene un deterioro neurológico focal + correlación de imágenes y AIT si solo existe deterioro neurológico focal (sin cambios en las imágenes)), discapacitante / no discapacitante (Accidente cerebrovascular discapacitante que conduce a una mRS de ≥ 3 puntos en ≥ 90 días después del accidente cerebrovascular) y mórbido / no mórbido (Mórbido: accidente cerebrovascular que conduce a cualquier disminución de la mRS a ≥ 90 días tras el ictus en comparación con puntuación pre-ictal).
- **Eventos adversos** relacionados con el dispositivo o el procedimiento durante 2 años $\pm$ 3 meses después de su colocación, incluida la trombosis o movimientos del dispositivo (acortamiento o migración).
- **Ruptura / re-ruptura** del aneurisma tratado hasta 2 años de seguimiento.
- **Cualquier hemorragia intracraneal** (parenquimatosa o subaracnoidea) hasta 2 años de seguimiento
- **Mortalidad por todas las causas** hasta 2 años de seguimiento: clasificación adicional de muerte neurológica (relacionada con accidente cerebrovascular) frente a muerte no neurológica a 1 y 2 años.
- **Buen resultado clínico** (mRS 0-2) a 1 y 2 años.

6.5. Otras Variables

Se tomarán otras medidas, de conformidad con la estrategia para este registro.

- Evaluaciones del procedimiento:
 - El éxito técnico del procedimiento: navegación y despliegue exitosos del dispositivo en el lugar previsto (por paciente)

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

- Tiempo de procedimiento
- Medidas económicas sanitarias:
 - Duración de la estancia hospitalaria y regreso a casa, incluidas las duraciones departamentales (UCI, atención de enfermería especializada, rehabilitación, etc.).
 - Regreso al trabajo
 - Regreso a las actividades diarias

6.6. Método de asignación de pacientes a tratamientos

Los investigadores serán responsables de determinar si el Surpass Evolve es un dispositivo neurovascular apropiado para el paciente, en función de la historia del paciente, el tipo de aneurisma y otros factores relevantes. Si el médico determina que Surpass Evolve no es el tratamiento adecuado para un paciente, el paciente no será elegible para el registro y no se le proporcionarán documentos de consentimiento informados.

6.7. Población a Estudio

La población de pacientes objetivo consiste en pacientes diagnosticados con un aneurisma intracraneal que son tratados con el Divisor de Flujo Surpass Evolve. Este es un estudio observacional diseñado para documentar los resultados del mundo real observados durante el tratamiento estándar de atención y no está destinado a alterar la atención al paciente. Se espera que hasta 200 pacientes estén inscritos y tratados con este dispositivo y monitorizados por el GENI en este registro.

También se recopilarán datos para todos los dispositivos (por ejemplo, catéteres, microguías, balones, etc.) utilizados en apoyo de los procedimientos de implante del dispositivo a estudio. Cualquier nuevo dispositivo posteriormente comercializado por Stryker Neurovascular en los hospitales participantes en este registro también puede ser monitorizado y contribuir al registro. En el caso de que un dispositivo elegible se introduzca posteriormente en España, los sujetos que se traten con ese dispositivo serán elegibles para participar en este estudio, siempre que se cumplan todos los demás criterios de estudio. En el caso de esta modificación GENI deja la posibilidad de modificar también el número total de sujetos inscritos. Si se aumenta la inscripción, este protocolo se modificará y reenviado para nueva valoración.

6.8. Criterios de selección

Para ser elegible para la inscripción en el registro, cada paciente debe cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

La elegibilidad del paciente se evalúa en la institución tratante. Todos los pacientes inscritos en este estudio deben cumplir TODOS los siguientes criterios de inclusión:

1. El paciente tiene un aneurisma intracraneal no tratado_o recanalizado_ para el cual el investigador del sitio ha decidido el tratamiento con el dispositivo neurovascular Stryker del tipo:
 - Derivador de Flujo Surpass Evolve (FDS)
2. El paciente o representante legal está dispuesto y puede proporcionar consentimiento informado por escrito.
3. El paciente está dispuesto y es capaz de cumplir con las visitas programadas y los exámenes según el estándar institucional de atención.
4. El paciente tiene 18 años de edad o más.

Los pacientes serán excluidos de este estudio si no cumplen con los criterios de inclusión específicos, o si alguno de los siguientes criterios de exclusión está presente:

1. La paciente esta embarazada o tiene previsto quedarse embarazada durante su participación en el estudio
2. El paciente esta incluido o tiene previsto ser reclutado en otro estudio concurrente farmacológico o de dispositivos médicos.
3. Cualquier condición que no permita al paciente cumplir con el seguimiento post-procedimiento según el estándar institucional de atención por ejemplo (condición médica, paciente que vive en el extranjero y no puede regresar para el seguimiento).
4. El paciente no reúne alguno de los criterios definidos por las IFU del dispositivo.
5. Otro aneurisma diferente al del estudio tratado dentro de los 30 días antes de la inscripción en el estudio.
6. El sujeto tiene un aneurisma diana distinto de los aneurismas intracraneales saculares o fusiformes (ej .: dolicoectasia vertebrobasilar (VBD))
7. Tratamiento planificado de otro aneurisma diferente al incluido en el estudio, pero en el mismo territorio vascular, dentro del período de seguimiento del estudio.
8. Evaluación de la Escala de Rankin modificada (mRS) ≥ 3 en el examen previo al procedimiento.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

9. El sujeto ha recibido tratamiento con coiling asistido por stent o Flow diverter en una arteria portadora cerca del aneurisma objetivo del estudio
10. El diámetro del vaso portador no alcanza el rango definido por las IFU del dispositivo.
11. El uso de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes (ej: AAS o Clopidogrel) están contraindicados para el paciente, o no ha recibido doble tratamiento antiagregante previamente a la implantación del dispositivo.
12. El paciente padece una infección viral o bacteriana activa
13. La angiografía previa al tratamiento muestra una anatomía inapropiada para el tratamiento endovascular, debida a condiciones tales como:
 - a. Severa tortuosidad o estenosis y/o
 - b. vasoespasma grave que no responde a la terapia farmacológica
14. El aneurisma objeto de tratamiento es un aneurisma intracraneal roto.
15. Cualquier otra alarma incluida en las IFU deberá ser considerada durante el proceso de inclusión (ej: alergia conocida al material que compone el dispositivo).

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación

Número de documento: GENI 0001

versión 1.0

Procedimientos planificados y escenificados

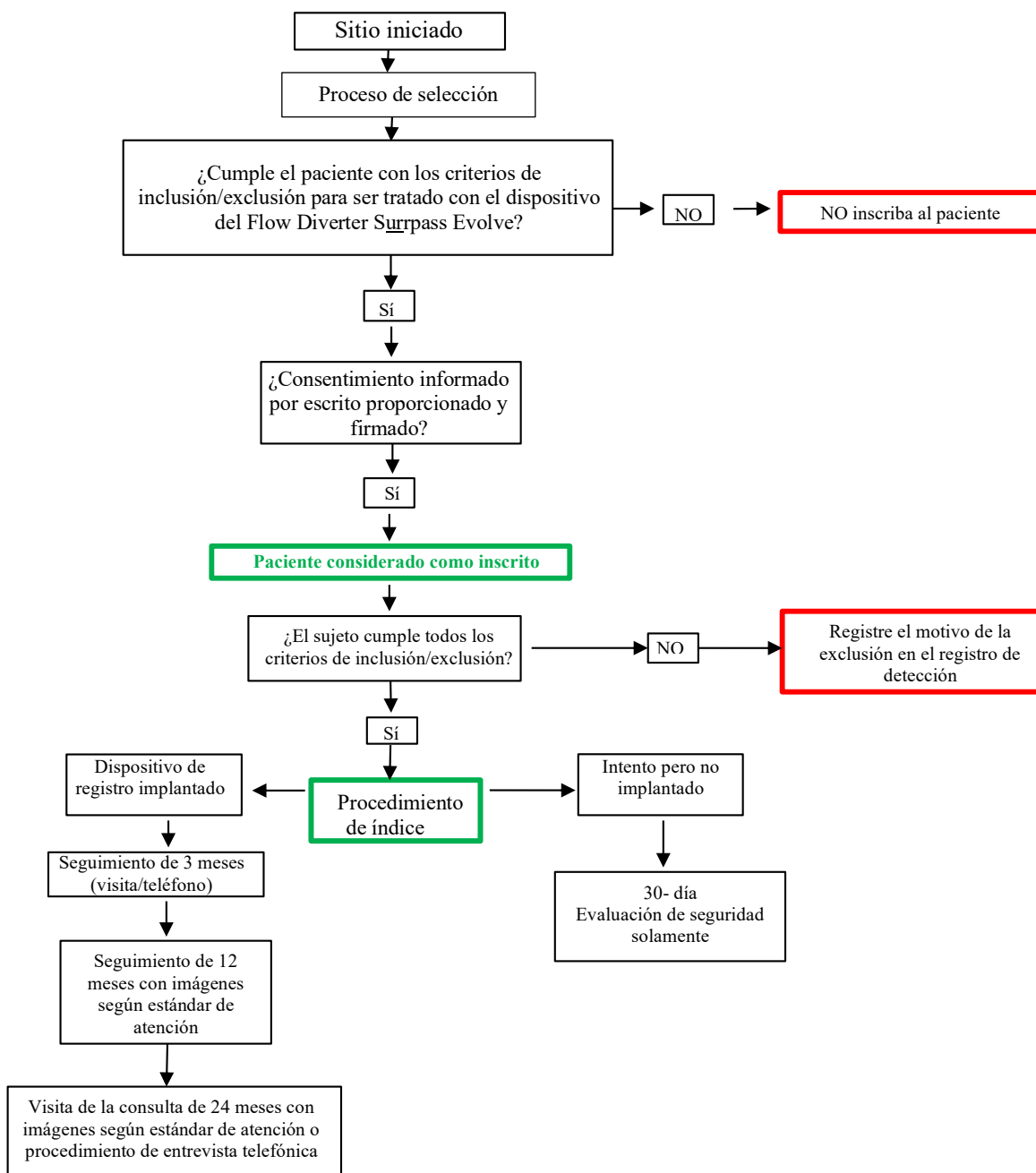


Figura 1. Diagrama de flujo de inscripción de pacientes.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****6.9. Inscripción**

Según la ISO 14155/2011, la definición del punto de inscripción es el momento en que, tras el reclutamiento, un paciente firma y fecha el consentimiento informado. El seguimiento solo es necesario en aquellos pacientes elegibles que se sometieron a un procedimiento de índice con un intento de implante. Si el implante no tuvo éxito, el paciente será seguido durante 30 días para obtener resultados de seguridad. Los pacientes que se implantan con un dispositivo de estudio serán seguidos a través de 2 años de duración de seguimiento.

En la **Figura 1** se proporciona un diagrama de flujo de inscripción de pacientes. Todos los pacientes deben ser examinados antes de proporcionar el consentimiento informado. Si el paciente cumple con todos los criterios y signos de inclusión y exclusión del formulario, acepta entrar en el estudio y firma consentimiento informado, el paciente se considera inscrito en el registro y se le asignará un número de identificación del paciente (ID). Si, antes del procedimiento de índice, el plan de tratamiento cambia, la elegibilidad del paciente debe ser revisada para todos los criterios de inclusión y exclusión de nuevo. Los pacientes que ya no son elegibles antes del procedimiento de índice, ya sea debido a un diagnóstico revisado o a un plan de tratamiento, se considerarán fallos de reclutamiento y no se recopilarán datos adicionales para el estudio. Del mismo modo, los pacientes para los que se cancela el procedimiento de índice se considerarán fallos en el reclutamiento.

Si, durante el procedimiento de índice, el tratamiento con un dispositivo Surpass Evolve se intenta, pero no tiene éxito, lo que resulta en la no implantación del dispositivo, los pacientes serán seguidos durante 30 días solamente. A los efectos de este estudio, se define un intento como aquellos casos en los que el dispositivo de registro entra en la vasculatura del paciente.

6.10. Visitas de estudio**Preselección y consentimiento informado**

Un miembro del equipo de investigación revisará en el sitio, el estándar de atención previamente documentado del paciente (incluyendo historia clínica pasada y actual, medicamentos actuales, especialmente posibles tratamientos de aneurisma previo) para la elegibilidad y la inclusión en el estudio. Los pacientes que parezcan cumplir con los criterios de inclusión/exclusión del estudio serán contactados para explicar el registro y se les pedirá que firmen el formulario de Consentimiento Informado específico del estudio.

Los antecedentes del estudio propuesto y los beneficios y riesgos deben explicarse al paciente (o representante legal), debe firmar un formulario de consentimiento que haya sido aprobado por el Comité de ética de referencia (CER) o la Junta de Revisión Institucional (IRB) del sitio de estudio. El no proporcionar consentimiento informado hace que el paciente no sea elegible para el estudio. El paciente debe tener tiempo suficiente para leer el documento del consentimiento informado y hacer todas las preguntas que pueda tener. Para los pacientes tratados, el consentimiento informado incluirá una sección relacionada con la privacidad de los datos de acuerdo con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD). Una vez que el consentimiento es devuelto firmado y fechado el paciente

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

será considerado inscrito en el registro y se le asignará un número de identificación del estudio.

Recopilación de datos previa al procedimiento

Se prevé que los siguientes datos previos al procedimiento estén disponibles para la recopilación de datos en función del estándar general de pruebas y procedimientos de atención para la población de pacientes objetivo:

- Confirmación de que el paciente cumple con los criterios de inclusión/exclusión
- Confirmación de que el médico tratante tratará el aneurisma con uno de los dispositivos registrados.
- Evaluación clínica y características, según el estándar de atención.
- Demografía
- Historia Médica
- Laboratorios de referencia estándar de atención
- Puntuación de Rankin modificada (mRS) y del Instituto Nacional (NIHSS)
- Estándar de neuroimagen de atención (TC, RM y angiografía)

Las imágenes angiográficas y de RESONANCIA magnética/MRA que se generen (según los estándares institucionales de atención) pre-procesalmente se cargarán en el sistema electrónico de captura de datos. Para garantizar una colección fiable de imágenes adecuadas para el análisis, el patrocinador elaborará y compartirá las pautas para obtener imágenes de resonancia magnética y angiografía.

Al inicio de este registro, la oclusión completa del aneurisma a los 12 meses posteriores al procedimiento se definirá de acuerdo con una designación Raymond Roy de oclusión de clase 1 (Raymond, et al. 1997) como se ilustra en la Figura 2 y determinado por el investigador del sitio. Las imágenes se proporcionarán a un laboratorio central independiente para su revisión.

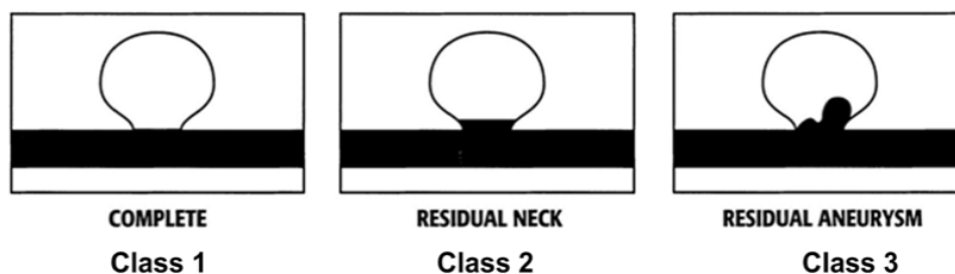


Figura 2. Representación pictórica de las designaciones de Clases de Raymond

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

- Medicamentos concomitantes: los principales tratamientos médicos se registrarán al inicio. También se recogerá información sobre los tratamientos de premedicación (es decir, antitrombótico, antiplaquetario, anticoagulante, medicamentos vasoactivos, etc.).

Si, antes del procedimiento, finalmente no se cumple uno de los criterios o si el médico considera que el estado de salud del paciente ha cambiado, y que el paciente ya no puede participar, el paciente será retirado del estudio. El médico seguirá al paciente según el estándar de atención del hospital y no se recopilarán más datos.

Procedimiento de índice a través de la descarga

__Si se intenta tratar al paciente con uno de los dispositivos del registro_(Surpass Evolve), pero el paciente es tratado con un dispositivo que no sea de registro, entonces el paciente será seguido por un período de seguridad de 30 días después del procedimiento y luego será retirado de este estudio. El médico seguirá al paciente según el estándar de atención del sitio. No se recopilarán más datos después de ese período a los efectos de este estudio, se define un intento como aquellos casos en los que el dispositivo de registro entra en la vasculatura del paciente.

__Una vez implantado uno de los dispositivos de registro, los pacientes serán seguidos por un período de 2 años. En las visitas al hospital o con llamadas telefónicas, se esperan a los 3 meses y 1 año. Una visita presencial se puede realizar a 1 o 2 años (+/- 3 meses) de acuerdo con el estándar de atención.

Se recopilarán los siguientes detalles del procedimiento:

- Duración del procedimiento
- Tiempo de fluoroscopia
- Personal interviniente
- Detalles de los dispositivos médicos y accesorios utilizados
- Medicamentos específicos del procedimiento proporcionados
- Imágen
- Evaluaciones diarias de NIHSS durante la estancia en el hospital
- Duración de la estancia en el hospital
- Ubicación del implante
- Duración de la estancia en la reanimación, UCI y unidad de recuperación;

Los eventos adversos neurológicos y cualquier procedimiento o evento relacionado con el dispositivo se notificarán y entrarán en la EDC. También se recogerán los eventos adversos neurológicos que puedan ocurrir después de que el paciente haya sido tratado.

Antes del alta, deben registrarse las siguientes evaluaciones:

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

- Evaluación clínica/neurológica
- Medicamentos concomitantes relacionados con el tratamiento del aneurisma

Recomendaciones importantes del procedimiento:

Todos los investigadores deben seguir el procedimiento descrito en la DFU con respecto a la preparación, posicionamiento e implementación de todos los dispositivos de registro utilizados para el tratamiento del paciente.

Si el paciente es tratado con diversificador de flujo, entonces el paciente se considera inscrito para la terapia diversificador de flujo. La terapia complementaria (colocación de coils para embolización, y dilatación con balones posteriores a la implantación, etc.) que pueda utilizarse en estos casos particulares se registrará en el eCRF apropiado. La terapia complementaria debe realizarse de acuerdo con la DFU actual para los dispositivos adyuvantes utilizados.

Evaluaciones de seguimiento: Según el estándar de atención (visita en el sitio o llamada telefónica realizada)

Las visitas de seguimiento se realizarán de forma según el estándar de atención del sitio.

Los datos disponibles se recopilarán a los 3 meses +/- 3 meses (visita clínica), 1 año +/- 6 meses (visita clínica y angiografía de control), y 2 años +/- 3 meses (llamada telefónica o visita a la clínica) hasta la finalización del estudio. La recopilación de datos incluirá lo siguiente:

- Evaluación clínica como estándar de atención
- La evaluación neurológica, incluyendo mRS, NIHSS, debe realizarse por estándar de atención en todas las visitas a la clínica y debe administrarse para todos los eventos neurológicos adversos (TIA, accidente cerebrovascular, etc.).
- Medicamentos concomitantes relacionados con el tratamiento del aneurisma, incluida la terapia antiplaquetaria.
- Eventos adversos.
- Datos económicos y de costes sanitarios: rehospitalización necesaria, procedimientos y tratamientos posteriores necesarios desde la intervención.

La programación de tiempo y eventos se proporciona en **la Tabla 1**. Tenga en cuenta que esta tabla se proporciona como guía para la recopilación de datos en este estudio. Sin embargo, los intervalos de seguimiento del paciente deben realizarse por sitio estándar de atención.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

Programación de tiempo y eventos para la recopilación de datos

Descripción	Base	Procedimiento	Alta	3 meses (+/- 3 meses) Visita a Clínica	1 año (+/- 6 meses) Visita a la clínica Angiografía	2 años (+/- 3 meses) Llamada telefónica o visita a la clínica
Consentimiento informado e inscripción	X ¹					
Historia demográfica y médica	X ¹					
Datos de laboratorio, como test de inhibición plaquetaria (según el estándar de atención)	X					
Evaluación clínica (por estándar de atención)	X ¹		X	X	X	X ²
Evaluación neurológica ³	X		X	X	X	X ²
Imágenes (según el estándar de atención) ⁴	X ¹	X	X	X	X	X
Detalles del procedimiento/Implante		X	X			
Medicamentos concomitantes relacionados con el tratamiento del aneurisma ⁵ Como uso pre, intra o postprocedimiento de Agentes antiplaquetarios (AAS o P2Y12 inhibidores) y uso periprocedimiento de anticoagulantes (heparina/inhibidores GP2b3a, Bivalarudina)	X		X	X	X	X ⁷
Eventos adversos ⁶	X	X	X	X	X	X ⁷

¹ la elegibilidad del paciente se confirmará mediante la revisión de la historia demográfica y clínica, la evaluación clínica/neurológica, la aprobación de la participación del paciente (firma del consentimiento informado) y la valoración de las imágenes basales.

² durante el seguimiento a largo plazo, las escalas de evaluación clínica y NIHSS se realizarán sólo por estándar de atención del centro. mRS debe realizarse en todos los puntos de tiempo, incluido el seguimiento remoto.

³ dependiendo del perfil neurológico del paciente, esta evaluación se realizará utilizando las escalas mRS, NIHSS. NIHSS también se requiere diariamente en la duración de la estancia hospitalaria (incluido el procedimiento de índice y cualquier hospitalización y debe administrarse para todos los eventos neurológicos (AIA, accidente cerebrovascular, p. ej.).

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

⁴ *por lo menos Pre/Post y 1 año Las imágenes de seguimiento son obligatorias para evaluar la oclusión del aneurisma. Una angiografía adicional e imágenes de RMN/MRA serán por preferencia del sitio y según estándar de atención, y se pueden realizar durante otras visitas.*

⁵ *se requiere según el estándar de atención*

⁶ *Se prestará especial atención a todas las AE que puedan estar relacionadas con el dispositivo y el procedimiento y a todas las EE y eventos neurológicos de interés*

⁷ *las evaluaciones pueden hacerse de forma remota*

Retratamiento del paciente:

El retratamiento se define como una reintervención en el aneurisma objetivo tratado con un dispositivo de registro durante el período de seguimiento. Por ejemplo, recanalización, y/o colocación de otro Stent/derivador de flujo para trombosis. El paciente permanecerá en el estudio y todos los datos de los resultados posteriores al procedimiento secundario se recopilarán y analizarán en los intervalos de tiempo de seguimiento según lo programado originalmente en función de la fecha inicial del procedimiento de índice.

Cabe destacar que la hospitalización para un retratamiento planificado no se considera un evento adverso grave en este estudio, y se capturará como una intervención. Los eventos adversos asociados con un retratamiento se capturarán y registrarán como eventos adversos o eventos adversos graves.

6.11. Retirada del paciente:

Un paciente tiene el derecho de retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo sin perjuicio de su futura atención médica por parte del Investigador o la Institución. El Investigador(s) puede elegir en cualquier momento retirar un sujeto del estudio por cualquier razón no relacionada con el tratamiento del estudio si tal decisión es para mejor interés médico del sujeto. Si un sujeto interrumpe el estudio después de someterse al procedimiento, o es retirado por el Investigador(s), se obtendrán tantos datos de seguimiento como sea posible. Se tratará de recuperar los datos de seguimiento, antes del momento en que se retiró el consentimiento voluntario, en particular con respecto a posibles EA en el momento de la interrupción del estudio.

Un sujeto inscrito que se encuentre inelegible para participar en el estudio después de firmar el formulario de consentimiento será retirado del estudio al determinar la inelegibilidad. Si un sujeto da el consentimiento y no es tratado, se inscribirá un sujeto de reemplazo. Si un sujeto es retirado del estudio después del tratamiento por cualquier motivo, él o ella no será reemplazado.

Se espera que todos los sujetos inscritos continúen participando en el estudio a través de la evaluación final de seguimiento tal y como se describe en este protocolo, o hasta el momento en que el Patrocinador o el designado autorizado por el Patrocinador notifique al Investigador por escrito que ya no es necesario realizar un seguimiento, excepto en caso de muerte, o por solicitud escrita del sujeto para la retirada anticipada del estudio clínico. Si se recibe una solicitud de retiro anticipado, una copia de la solicitud debe ser enviada directamente al Patrocinador o al designado autorizado del Patrocinador para fines de documentación.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****6.12. Paciente perdido para el seguimiento**

Un paciente será considerado "perdido para el seguimiento" y será retirado del estudio cuando ya no pueda ser contactado por el personal del estudio y haya perdido las visitas de estudio. El sitio debe notificar al Patrocinador el estado del paciente y debe consultar con el Patrocinador con respecto a la interrupción de cualquier paciente del estudio antes de dejar de tomar en contacto con dichos pacientes. Un paciente sólo puede clasificarse como perdido para hacer un seguimiento si se cumplen los siguientes criterios:

- No completar dos visitas de seguimiento consecutivas.
- Documentación de tres intentos fallidos (incluyendo carta certificada) por el Investigador o su designado para ponerse en contacto con el sujeto y/ o parientes cercanos

7. Métodos estadísticos**7.1. Estimación y justificación del tamaño de la muestra**

El propósito del Registro GENISE es recopilar datos del mundo real que proporcionan una evaluación continua del rendimiento del producto, la seguridad y los resultados clínicos asociados con los dispositivos SURPASS EVOLVE utilizados para el tratamiento de aneurismas intracraneales en el entorno post-mercado.

Según una revisión de la literatura, se espera que la incidencia de 12 meses del criterio de valoración principal de seguridad sea del 8%. Teniendo esto en cuenta, se ha seleccionado un estimado de 200 sujetos con aneurismas intracraneales para proporcionar 176 sujetos evaluables a los 12 meses. Esto proporcionaría un margen de error para el intervalo de confianza del 95% para este criterio de valoración (por aproximación exacta), de $\pm 5,1\%$, haciendo que los límites inferior y superior sean del 2,9% al 13,1%, respectivamente.

7.2. Poblaciones de análisis

La población de esta recogida de datos está representada por pacientes tratados con el Stent divisor de flujo Suspass Evolve.

Cohorte Primaria: Todos los pacientes mencionados anteriormente que han firmado el formulario de consentimiento informado han recibido uno de los dispositivos neurovasculares de Stryker propuestos y cumplieron con los criterios de elegibilidad. Colectivamente, estos pacientes serán analizados para la variable de eficacia primaria, todos los puntos finales secundarios, todos los resultados de seguridad, todos los cambios en la calidad de vida y parámetros económicos.

Cualquier paciente que esté inscrito en el estudio, pero no tratado (no recibió un dispositivo neurovascular Stryker propuesto) será reemplazado. Los análisis de subgrupos adicionales para el registro se deducirán y realizarán bajo la orientación de los indicadores de rendimiento del estudio, el Comité Directivo y el Patrocinador.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****7.3. Análisis estadístico***Criterio de valoración principal de seguridad*

El criterio principal de valoración de seguridad de muerte neurológica o accidente cerebrovascular incapacitante a los 12 meses posteriores al procedimiento será evaluado por un Comité de Eventos Clínicos independiente. Todos los eventos adversos se resumirán de manera descriptiva como una proporción donde el numerador es el número de eventos incidentes y el denominador es el número de sujetos en la cohorte mITT.

Para los criterios de valoración de seguridad primarios de muerte neurológica o accidente cerebrovascular incapacitante, se calculará un intervalo de confianza bilateral del 95% para la tasa de muerte neurológica o accidente cerebrovascular ipsilateral importante dentro de los 12 meses de tratamiento utilizando el método exacto de Clopper Pearson.

El criterio de valoración principal compuesto de seguridad y las tasas de muerte neurológica y / o accidente cerebrovascular incapacitante en el territorio de la arteria tratada se resumirán de forma independiente un año después del tratamiento.

Medidas de eficacia

Las medidas de rendimiento se evaluarán en función de los datos de imágenes adjudicados por el laboratorio central adquiridos a los 12 meses (± 6 meses) después del procedimiento y en la evaluación del retratamiento del aneurisma objetivo. Este resultado se evaluará para las poblaciones de pacientes AT y PP. Todas las medidas de rendimiento se resumirán de forma descriptiva como una proporción donde el numerador es el número de eventos observados y el denominador es el número de sujetos en la cohorte AT.

8. Gestión de datos**8.1. Recopilación y procesamiento de datos**

Los datos se recopilarán en un sistema seguro de captura de datos electrónicos protegido por contraseña (eCRF), al que se puede acceder a través de Internet. Todos los datos pertinentes serán introducidos en los eCRF por personal del centro de estudio capacitado. Se asignará un número de identificación de paciente único a cada paciente inscrito. Se deben hacer todos los esfuerzos razonables para completar la entrada de datos dentro de una semana de la recopilación de datos. El Investigador Principal o Subinvestigador debe garantizar la exactitud e integridad de los datos registrados y proporcionar su firma electrónica en el eCRF apropiado.

Si las imágenes se envían a un laboratorio principal, los resultados también se pueden introducir en el sistema eCRF. Se realizará una revisión continua de los datos para identificar posibles discrepancias de datos. Las consultas manuales y/o automáticas se crearán en el sistema eCRF y se emitirán a Core-lab para una resolución adecuada.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****9. Monitorización**

El comité directivo del GENI evaluará cada sitio participante para asegurar que el investigador(s) entienda el plan de investigación, así como sus obligaciones de llevar a cabo el Registro de acuerdo con las regulaciones aplicables, GCP y el Plan de investigación del registro. El GENI también confirmará que el investigador tiene una población adecuada de pacientes, instalaciones, personal y tiempo para llevar a cabo el Registro adecuadamente.

10. Eventos adversos

Un evento adverso (AE) es cualquier ocurrencia médica adversa, enfermedad o lesión no intencional, o signo clínico adverso (incluyendo hallazgos de laboratorio anormales) en pacientes, usuarios o personas, estén o no relacionados con el dispositivo médico. Todos los pacientes serán evaluados por complicaciones o eventos adversos desde el momento en que se firme el documento de consentimiento informado (ICD), durante el procedimiento, en el alta, y en las visitas de seguimiento. Se deben notificar utilizando el sistema EDC y se seguirán hasta que se alcance la resolución o un punto final adecuado, o hasta que el sujeto ha completado o abandonado el estudio.

Se prestará especial atención a los siguientes tipos de eventos:

- Todos los eventos adversos graves (SAEs)
 - Eventos neurológicos reseñables:
 - Todo tipo de ictus:
 - Accidente cerebrovascular no incapacitante
 - Accidente cerebrovascular mórbido (con cualquier empeoramiento de la mRS)
 - Accidente cerebrovascular mayor
 - Accidente cerebrovascular menor
 - TIA
 - Ruptura de aneurisma,
 - Retratamiento,
 - hemorragias intracraneales,
 - Trombosis del stent,
 - Estenosis de la arteria madre,
 - Síntomas relacionados con la visión focal ipsolateral,
 - Dolores de cabeza focales ipsolaterales,
 - Cambio en la mRS de ≥ 2 puntos en comparación con el valor inicial
- Cualquier deficiencia del dispositivo

Los datos que se recopilarán para los eventos adversos incluirán la fecha de conocimiento del EA, el término del evento, la descripción del EA, las fechas de inicio y finalización, la gravedad, el manejo / acción tomada, el resultado y la evaluación de la causalidad del dispositivo de estudio, procedimiento índice, dispositivos accesorios y concomitantes obligatorios medicamentos (terapia antiplaquetaria). Todos los EA registrados se seguirán hasta su resolución, o hasta que el sujeto haya completado o terminado anticipadamente el estudio.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

Los hallazgos previos al tratamiento y las afecciones médicas preexistentes no se informarán como EA a menos que haya un aumento en su frecuencia, gravedad o gravedad durante la investigación.

Para las deficiencias del dispositivo, una fecha de inicio, una fecha de conocimiento, una descripción de la deficiencia del dispositivo y una evaluación de si la deficiencia podría haber provocado un efecto adverso grave en el dispositivo si:

- a. no se han tomado las medidas adecuadas,
- b. si no se ha realizado ninguna intervención, o
- c. las circunstancias habían sido menos afortunadas

El procedimiento de retratamiento del aneurisma objetivo se documentará como una intervención quirúrgica posterior y no como Un AE o SAE. La causa que conduce al retratamiento se registrará como AE o SAE.

NOTA: La muerte no debe registrarse como el término AE, sino que debe reflejarse como un resultado para un AE específico.

Los hallazgos previos al tratamiento y las condiciones médicas preexistentes no se notificarán como AE a menos que haya un aumento en su frecuencia o gravedad durante el transcurso del registro. La hospitalización electiva/planificada después del procedimiento de estudio no se considerará como un AE o un SAE. Sin embargo, los AE que pueden ocurrir durante la hospitalización electiva y no están relacionados con la hospitalización electiva, deben evaluarse y registrarse adecuadamente.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación

Número de documento: GENI 0001

versión 1.0

10.1. Definiciones y clasificaciones de eventos adversos

Término	Definición	Referencia
Evento adverso (AE)	Cualquier ocurrencia médica adversa, enfermedad o lesión no intencional, o signos clínicos desfavorables (incluyendo hallazgos de laboratorio anormales) en pacientes, usuarios u otras personas, ya sea o no relacionados con el registro de investigación del dispositivo. NOTA 1 Esta definición incluye eventos relacionados con los procedimientos implicados. NOTA 2 Para usuarios u otras personas, esta definición se limita a eventos relacionados con dispositivos médicos de investigación.	ISO 14155
Efecto adverso del dispositivo (ADE)	Evento adverso relacionado con el uso del dispositivo de registro. NOTA 1 Esta definición incluye eventos adversos resultantes de instrucciones insuficientes o inadecuadas de uso, implementación, implantación, instalación u operación, o cualquier mal funcionamiento del dispositivo del registro. NOTA 2 Esta definición incluye cualquier evento resultante de un error de uso o de un uso indebido intencional del dispositivo de registro.	ISO 14155

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

Término	Definición	Referencia
Evento adverso grave (SAE)	Evento adverso que a) llevó a la muerte, b) condujo a un grave deterioro de la salud del paciente por: 1) una enfermedad o lesión que ponga en riesgo su vida 2) un deterioro permanente de una estructura corporal o una función corporal, o 3) hospitalización hospitalaria o prolongada, o 4) intervención médica o quirúrgica para prevenir enfermedades o lesiones potencialmente mortales o deterioro permanente de una estructura corporal o una función corporal, c) condujo a angustia fetal, muerte fetal o una anomalía congénita o defecto de nacimiento. • NOTA La hospitalización planificada para una condición preexistente, un retratamiento planificado o un procedimiento requerido por el plan de investigación clínica, sin deterioro grave de la salud, no es considerado un SAE.	ISO 14155
Efecto adverso grave del dispositivo (SADE)	Efecto adverso del dispositivo que ha dado lugar a cualquiera de las consecuencias características de un evento adverso grave.	ISO 14155

Las enfermedades subyacentes no se notifican como AE a menos que haya un aumento de la gravedad o la frecuencia o un cambio en la naturaleza de la enfermedad durante el curso de la investigación. La muerte no debe registrarse como un evento adverso, sino que sólo debe reflejarse como un resultado para otro AE específico. Cualquier AE experimentado por el paciente del estudio después del consentimiento informado, ya sea durante o después del procedimiento debe ser registrado en el eCRF.

Todos los AE/SAE serán monitoreados y recogidos desde el momento de la inscripción hasta la salida del estudio (cualquiera que sea la razón) y todos los EAS serán monitoreados y recogidos desde el momento de la inscripción hasta la retirada del estudio.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0****10.2. Requisitos de informes**

Los investigadores están obligados a informar a las SAE y UADEs a GENI COMITÉ DIRECTIVO dentro de 1 día hábil de Evento.

El comité directivo del GENI es responsable de reportar información de eventos adversos a todos los investigadores y autoridades reguladoras participantes, según corresponda.

Cualquier evento adverso asociado con el uso de los productos Neurovasculares Stryker será reportado al **comité directivo del GENI** para una posible queja, y de acuerdo con la Directiva Europea de Dispositivos Médicos MDD 93/42/CEE y MEDDEV 2.12-1 Directrices sobre un sistema de vigilancia de dispositivos médicos y requisitos normativos locales.

El PI del Sitio es responsable de informar a Comité Ético de las UADEs y las EES según lo requiera el procedimiento local. Se debe enviar una copia de este informe al comité directivo del GENI.

GENI COMITÉ DIRECTIVO será el encargado de reportar a la compañía el evento.

10.3. Fallos del dispositivo, malfuncionamientos e inconformidades del producto

Todos los fallos del producto Neurovascular de Stryker, las averías y las inconformidades del producto se documentarán en el eCRF apropiado, y los dispositivos involucrados deben ser devueltos a Stryker Neurovascular para su análisis si es posible. La asistencia para devolver los dispositivos de estudio puede obtenerse poniéndose en contacto con el Centro de Servicio al Cliente local. La información de contacto de los Centros de Servicio al Cliente se encuentra en el Binder Regulatorio. Los fallos y mal funcionamiento del dispositivo también deben documentarse en el expediente médico del paciente.

Todos los fallos del dispositivo neurovascular de Stryker, las averías y las inconformidades del producto deben notificarse dentro de las 24 horas posteriores al comité Directivo del GENI a través de la entrada de datos en los eCRF. Si el acceso a eCRFs no está disponible, la información se puede enviar por correo electrónico a GENISEregistro@gmail.com.

NOTA: Los fallos del dispositivo neurovascular Stryker, las averías y las inconformidades del producto deben notificarse lo antes posible después de tener conocimiento de ellas y no deben notificarse como eventos adversos. Sin embargo, si hay un evento adverso que resulta de un fallo del dispositivo o de un mal funcionamiento, ese evento específico se registraría en el eCRF apropiado.

Todos los fallos, mal funcionamiento, inconformidades de productos y AE resultantes se comunicarán al COMITÉ DIRECTIVO DEL GENI para su gestión y envío al Centro de Gestión de Quejas Neurovasculares de Stryker, lo que provocará una investigación adicional. Los sitios pueden ser contactados para obtener información más detallada.

10.4. Relación AE

El investigador en un sitio dado evaluará la relación de un AE con el dispositivo neurovascular Stryker utilizado para tratar al paciente, así como la relación de un AE con otros aspectos del procedimiento del implante. Al hacerlo, se utilizarán las siguientes clasificaciones:

Relación del dispositivo

- No relacionado - El AE se debe a una enfermedad o efecto simultáneo de otro dispositivo /medicamento y **no está** relacionado con el producto en investigación.
- Improbable– El AE está **dudosamente** relacionado con el producto en investigación, y una etiología alternativa es más probable en comparación con la relación potencial con el producto en investigación.
- Posible - Se determina que el AE está **potencialmente relacionado con el** producto en investigación, y una etiología alternativa es igual o menos probable en comparación con la posible relación con el producto en investigación.
- Probable - El AE tiene una **fuerte relación con** el producto en investigación, o se repite en el re-desafío, y otra etiología es poco probable.
- Definido - No hay otra explicación médica **razonable** para el AE.

Accesorio relacionado con el dispositivo

- No relacionado - El AE se debe a una enfermedad o efecto simultáneo de otro dispositivo /medicamento y **no está** relacionado con el procedimiento.
- Improbable - El AE está **dudosamente** relacionado con el procedimiento de índice, y una etiología alternativa es más probable en comparación con la relación potencial con el procedimiento.
- Posible: se determina que el AE está potencialmente relacionado con el procedimiento de índice, y una etiología alternativa es igual o menos probable en comparación con la relación potencial con el procedimiento.
- Probable - El AE tiene una fuerte relación con el procedimiento, o se repite y otra etiología es poco probable.
- Definido - No hay otra explicación médica razonable para el AE.

Dispositivo accesorio relacionado:

El AE es claramente atribuible a los dispositivos accesorios utilizados durante el procedimiento de índice o a los procedimientos posteriores que implican el aneurisma objetivo o los aneurismas no objetivo, y claramente no es atribuible al dispositivo de investigación. Los dispositivos accesorios pueden incluir dispositivos de acceso, microcatéter de administración, contraste no iónico o cualquier otro dispositivo adyuvante, aprobado/autorizado para el tratamiento del aneurisma intracraneal.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**Estudio relacionado con la enfermedad:

El AE es claramente atribuible al estado de la enfermedad subyacente sin relación temporal con el dispositivo, el tratamiento del aneurisma o la medicación.

Enfermedad concomitante relacionada:

El AE es claramente atribuible al estado de la enfermedad concomitante subyacente sin relación temporal con el dispositivo, el tratamiento del aneurisma o la medicación.

Medicamentos concomitantes relacionados:

El AE es claramente atribuible a medicamentos concomitantes (por ejemplo, DAPT) sin relación temporal con el dispositivo, el tratamiento del aneurisma o la historia clínica.

Todos los AE reportados serán categorizados y/o codificados por el comité directivo del GENI en base al sistema de órganos involucrado y a los resultados de la **adjudicación del CEC**. Todas las AE reportadas como accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos ipsilaterales, y todas las muertes peri procesales, neurológicas o inexplicables se clasificarán en función de los resultados de la adjudicación de la CEC. Las AE se resumirán mediante el uso de estadísticas descriptivas.

11. Análisis de beneficios de riesgo

Los riesgos asociados con este estudio se limitan a la posibilidad de que se divulgue información confidencial del paciente. los pacientes inscritos en el **Registro GENISE** no reciban ningún beneficio directo de la participación. Los posibles beneficios del Registro incluyen proporcionar información sobre la seguridad y el rendimiento de los **sistemas de derivación de flujo Surpass Evolve** (y potencialmente de dispositivos adicionales en el futuro) durante uso del mundo real, así como una mejor comprensión de la calidad de vida después de un tratamiento de aneurisma endovascular.

11.1. Minimización de riesgos

Se aplicarán las siguientes medidas para minimizar el sesgo:

- El comité directivo del GENI seleccionará cuidadosamente los sitios de estudio y los investigadores que tienen experiencia con procedimientos neuro intervencionistas. Se llevará a cabo una formación exhaustiva sobre el plan de investigación, DFU y los requisitos del Registro y el comité directivo del GENI estará disponible para abordar cualquier cuestión o pregunta específica del Registro.
- Los centros que no dispongan de experiencia en la implantación del dispositivo Surpass Evolve, serán asistidos al menos en sus **3 primeros pacientes** tratados con Surpass Evolve por un medico experto en el dispositivo (**Proctor**) que deberá certificar la formación adecuada para el uso independiente del centro para el dispositivo.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

- El punto final de seguridad primaria se basará en la incidencia de los parámetros de seguridad establecidos según lo adjudicado por un Comité de Eventos Clínicos (CEC) independiente, que será designado entre los miembros del GENI.
- Un Comité Directivo ayudará en la supervisión del Registro GENISE.
- El personal del sitio de investigación se pondrá en contacto con los sujetos antes de sus visitas de estudio programadas para aumentar el cumplimiento del protocolo de seguimiento del sujeto.
- Se tomarán medidas razonables para minimizar cualquier riesgo de pérdida de confidencialidad, incluido el uso de números de identificación de estudio para la entrada de datos y la desidentificación de cualquier imagen o registro enviado al laboratorio principal.

12. Comité de Estudio**12.1. Comité Directivo**

El Registro GENISE incluirá un Comité Directivo en el que se podrán incluir PIs. El Comité Directivo ayudará a supervisar el Registro con respecto a la revisión del plan de investigación y el progreso del estudio.

12.2. Comité de Eventos Clínicos (CEC)

Un Comité de Eventos Clínicos es un grupo independiente de personas con experiencia pertinente que revisa y adjudica puntos finales importantes y eventos adversos relevantes reportados por los investigadores del estudio.

La CEC adjudicará eventos de punto final de seguridad primaria, eventos de punto final de seguridad secundario, EAS relacionadas con procedimientos y eventos relacionados con dispositivos de investigación que se producen a lo largo del estudio.

Los miembros del Comité incluirán profesionales de Neurocirugía, Neuroradiología y Neurología, así como otros expertos con la experiencia terapéutica y temática necesaria para juzgar las categorías de eventos descritas anteriormente. Las responsabilidades, calificaciones, membresía y procedimientos de los comités de la CEC se describen en la Carta de la CEC.

13. Consideraciones éticas**13.1. Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP)**

El Investigador se asegurará de que este estudio se lleve a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y que son compatibles con el GCP y los requisitos reglamentarios (locales) aplicables; lo que ofrece una mayor protección al paciente.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

13.2. Junta de Revisión Institucional/Comité de ética/Consejo de ética de investigación

Una copia del plan de investigación, el ICF propuesto, otra información escrita del paciente y cualquier material publicitario propuesto (si corresponde) deben presentarse al IRB/EC/REB para su aprobación por escrito. El comité Directivo del GENI debe recibir una copia de la aprobación inicial escrita del plan de investigación y del ICF antes de la contratación de pacientes en el Registro GENISE. La aprobación del IRB/CE/REB para todas las modificaciones posteriores del plan de investigación y los cambios en el ICF debe estar en el archivo ante GENI. Los sitios de investigación deben notificar al IRB/CE/REB de las EAS/UADs según las regulaciones locales.

13.3. Adhesión al Plan de Investigación

Antes de comenzar el estudio, el Investigador debe firmar el Acuerdo de Investigador que acepta llevar a cabo el estudio de acuerdo con el plan de investigación. Un Investigador no debe hacer ningún cambio o desviarse de este plan de investigación, excepto para proteger la vida y el bienestar físico de un paciente en una emergencia.

El GENI se asegurará de que este estudio se lleve a cabo de conformidad con los GCP y todos los requisitos reglamentarios aplicables.

14. Administración de Estudios

14.1. Requisitos de documentación previa al estudio

Antes de inscribir a cualquier paciente en el Registro, el sitio debe completar todos los documentos esenciales previos al estudio, y estos deben ser confirmados para estar en el archivo del registro GENISE, incluyendo, pero no limitado a: CV, licencia médica, si firmó un contrato de ensayo clínico, la aprobación de Comité Ético del estudio y el Consentimiento Informado y toda la formación necesaria para el estudio. Antes de la autorización para inscribirse, se llevará a cabo una visita de iniciación al sitio (en presencia o virtual). Ningún sitio puede comenzar a inscribir a los pacientes hasta que reciban la aprobación por escrito del Comité directivo del GENI.

14.2. Retención de registros

El Investigador mantendrá todos los documentos esenciales del Registro y la documentación de la fuente, en formato original, que apoyen los datos recogidos en los pacientes del estudio de acuerdo con las directrices ICH/GCP. Los documentos deben conservarse durante 2 años o más según las directrices reglamentarias locales después de a) la última aprobación de la solicitud de comercialización o b) la interrupción formal de la investigación clínica del producto. Estos documentos se conservarán durante un período de tiempo más largo por acuerdo con el GENI o en cumplimiento de otros requisitos reglamentarios. Cuando estos documentos ya no necesitan ser mantenidos, es responsabilidad del GENI informar al Investigador. El Investigador tomará medidas para asegurarse de que estos documentos esenciales no se dañen o destruyan accidentalmente. Si por alguna razón el Investigador retira la responsabilidad por el mantenimiento de estos

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

documentos esenciales, la custodia debe ser transferida a una persona que asumirá la responsabilidad. El GENI debe recibir una notificación por escrito de este cambio de custodia.

14.3. Criterios para terminar el estudio

El Comité Directivo del GENI se reserva el derecho de rescindir el Registro, pero sólo pretende ejercer este derecho por razones científicas o administrativas válidas y por razones relacionadas con la protección de los pacientes. Los investigadores y el IRB/EC/REB asociado serán notificados por escrito en caso de terminación.

14.4. Criterios para suspender/terminar un centro de estudios

El Comité Directivo del GENI se reserva el derecho de detener o suspender un centro de estudio en cualquier momento después de la visita de inicio del estudio si no se ha inscrito ningún paciente, o si el sitio no entra en datos o transmite imágenes al laboratorio central dentro de un tiempo razonable.

15. Política de publicación

Al final del ensayo, se puede preparar un manuscrito para su publicación en una revista científica de revisión por pares. La publicación de los resultados del estudio, incluida cualquier presentación pública de datos en forma abstracta, se preparará utilizando los datos recuperados de la base de datos del estudio y sólo con notificación previa al Comité directivo del GENI.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0****16. Referencias**

1. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Minino AM, Kung HC. Deaths: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;60(3):1-116.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):e21-181.
3. National Heart Lung, Blood, Institute, National Institutes of Health. *Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. (As cited in the AHA 2009 update (Circulation 2009;119:e21-e181.)).* 2006.
4. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* 1998;29(1):251-256.
5. Vega C, Kwoon JV, Lavine SD. Intracranial aneurysms: current evidence and clinical practice. *Am Fam Physician.* 2002;66(4):601-608.
6. Gelb AW. Anesthesia and subarachnoid hemorrhage. *Mexicana de Revista Anestesiologia.* 2009;32.(Suppl. 1):S168-S171.
7. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711-1737.
8. Hwang JS, Hyun MK, Lee HJ, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysm: a systematic review. *BMC Neurol.* 2012;12:99.
9. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg.* 1991;75(1):1-7.
10. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence pool memorial research symposium--controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2008;62(1):183-193; discussion 193-184.
11. ISUIA Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med.* 1998;339(24):1725-1733.
12. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9342):1267-1274.
13. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke.* 2000;31(10):2369-2377.
14. Johnston SC, Higashida RT, Barrow DL, et al. Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. *Stroke.* 2002;33(10):2536-2544.
15. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils--a prospective randomized study. *Radiology.* 1999;211(2):325-336.
16. Fernandez Zubillaga A, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR American journal of neuroradiology.* 1994;15(5):815-820.
17. Gruber A, Killer M, Bavinzski G, Richling B. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. *Neurosurgery.* 1999;45(4):793-803; discussion 803-794.

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento: GENI 0001****versión 1.0**

18. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg.* 1992;77(4):515-524.
19. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery.* 1998;43(6):1281-1295; discussion 1296-1287.
20. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003;98(5):959-966.
21. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke.* 2003;34(6):1398-1403.
22. Hetts SW, Turk A, English JD, et al. Stent-assisted coiling versus coiling alone in unruptured intracranial aneurysms in the matrix and platinum science trial: safety, efficacy, and mid-term outcomes. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2014;35(4):698-705.
23. Ihn YK, Kim DI, Kim BS, Lee JM. Utility of catheter-assisted Guglielmi detachable coiling in the treatment of wide-necked aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(10):1045-1052; discussion 1052.
24. Jin SC, Kwon OK, Oh CW, et al. Simple coiling using single or multiple catheters without balloons or stents in middle cerebral artery bifurcation aneurysms. *Neuroradiology.* 2013;55(3):321-326.
25. Kwon OK, Kim SH, Kwon BJ, et al. Endovascular treatment of wide-necked aneurysms by using two microcatheters: techniques and outcomes in 25 patients. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2005;26(4):894-900.
26. Lozier AP, Connolly ES, Jr., Lavine SD, Solomon RA. Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysms: a systematic review of the literature. *Stroke.* 2002;33(10):2509-2518.
27. Niimi Y, Song J, Madrid M, Berenstein A. Endosaccular treatment of intracranial aneurysms using matrix coils: early experience and midterm follow-up. *Stroke.* 2006;37(4):1028-1032.
28. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke.* 2008;39(1):120-125.
29. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Struffert T, et al. Recanalization after endovascular treatment of intracerebral aneurysms. *Neuroradiology.* 2007;49(1):41-47.
30. Chalouhi N, Dumont AS, Hasan D, et al. Is packing density important in stent-assisted coiling? *Neurosurgery.* 2012;71(2):381-386; discussion 386-387.
31. Chalouhi N, Jabbour P, Singhal S, et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: predictors of complications, recanalization, and outcome in 508 cases. *Stroke.* 2013;44(5):1348-1353.
32. Kulcsar Z, Gorick SL, Gizewski ER, et al. Neuroform stent-assisted treatment of intracranial aneurysms: long-term follow-up study of aneurysm recurrence and in-stent stenosis rates. *Neuroradiology.* 2013;55(4):459-465.
33. Shapiro M, Becske T, Sahlein D, Babb J, Nelson PK. Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow-up. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2012;33(1):159-163.
34. Vendrell JF, Costalat V, Brunel H, Riquelme C, Bonafe A. Stent-assisted coiling of complex middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm results. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2011;32(2):259-263.
35. Akhunbay-Fudge CY, Deniz K, Tyagi AK, Patankar T. Endovascular treatment of wide-necked intracranial aneurysms using the novel Contour Neurovascular System: a single-center safety and feasibility study. *Journal of neurointerventional surgery.* 2020.
36. Arthur AS, Molyneux A, Coon AL, et al. The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: final 12-month results of

Documento Título: Registro GENISE Plan de Investigación**Número de documento:** GENI 0001**versión 1.0**

- the pivotal WEB Intrasaccular Therapy (WEB-IT) Study. *Journal of neurointerventional surgery*. 2019;11(9):924-930.
37. Fiorella D, Molyneux A, Coon A, et al. Demographic, procedural and 30-day safety results from the WEB Intra-saccular Therapy Study (WEB-IT). *Journal of neurointerventional surgery*. 2017;9(12):1191-1196.
38. Klisch J, Sychra V, Strasilla C, Liebig T, Fiorella D. The Woven EndoBridge cerebral aneurysm embolization device (WEB II): initial clinical experience. *Neuroradiology*. 2011;53(8):599-607.
39. Kwon SC, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Kallmes DF. Preliminary results of the luna aneurysm embolization system in a rabbit model: a new intrasaccular aneurysm occlusion device. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(3):602-606.
40. Pierot L, Spelle L, Molyneux A, Byrne J. Clinical and Anatomical Follow-up in Patients With Aneurysms Treated With the WEB Device: 1-Year Follow-up Report in the Cumulated Population of 2 Prospective, Multicenter Series (WEBCAST and French Observatory). *Neurosurgery*. 2016;78(1):133-141.
41. Sourour NA, Vande Perre S, Maria FD, et al. Medina® Embolization Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Safety and Angiographic Effectiveness at 6 Months. *Neurosurgery*. 2018;82(2):155-162.
42. Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) for Surpass Streamline Flow Diverter (P170024). 2018;
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170024B.pdf. Accessed October 28, 2019.

17. Apéndices

A. Abreviaturas

Abreviatura/Acrónimo	Plazo completo
AE	Evento adverso
AHA	Asociación Americana del Corazón
AIS	Accidente cerebrovascular isquémico agudo
T CAROTIDEA	Terminal distal de la arteria carótida
CRA	Asociado de Investigación Clínica
Crf	Formulario de Informe de Caso
Csa	Acuerdo de estudio clínico
TC	Tomografía computarizada
CTA	Angiografía por tomografía computarizada
DFU	Instrucciones de uso
DRSAE	SAE relacionado con el dispositivo
Dsa	Angiografía por resta digital
ECASIII	European Cooperative Acute Stroke Study III
eCRF	Formulario electrónico de Informe de Casos
Gcp	Buenas prácticas clínicas
IA	Intra-Arterial
HIC	Hemorragia intracraneal
IV	Intravenosa
IV tPA	Activador de Plasminógeno de tejido intravenoso
LTKW	Last Time Known Well
MR	Resonancia Magnética
Mri	Imágenes de resonancia magnética
mRS	Escala Rankin modificada
mTICI	thrombolysis in cerebral infarction (TICI) grading system

Abreviatura/Acrónimo	Plazo completo
PI	Investigador Principal
REB	Consejo de ética de la investigación
SAE	Evento adverso grave
SADE	Efecto adverso grave del dispositivo
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HICS	Hemorragia intracraneal sintomática
UADE	Efecto adverso imprevisto del dispositivo

B. Definiciones

Complicación del sitio de acceso: Complicación relacionada con el sitio de acceso vascular para el procedimiento de índice, incluyendo, pero no limitado a sangrado, hematoma, pseudoaneurisma, lágrimas, dolor u oclusión que requieren tratamiento adicional como transfusión de sangre o reparación quirúrgica.

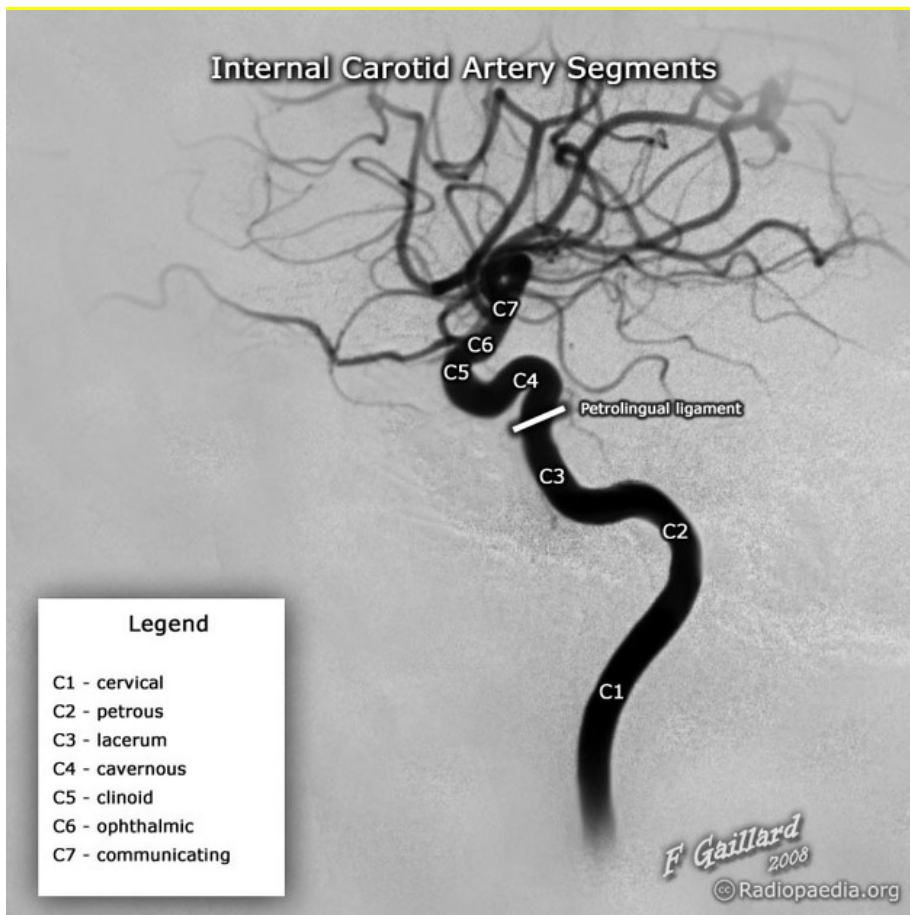
Poblaciones de análisis: La población de análisis principal será la población por intención de tratar modificada (mITT). Se realizarán análisis adicionales en poblaciones inscritas, no tratadas (ENT), según lo tratado (AT) y por protocolo (PP). Las definiciones de cada población se proporcionan a continuación.

- **Población con intención de tratar modificada (mITT):** todos los sujetos inscritos en los que se intentó implantar el derivador de flujo Surpass Evolve (es decir, se introdujo al menos un componente del sistema desviador de flujo Surpass Evolve en el cuerpo), independientemente de si el dispositivo fue implantado con éxito. Esta población se utilizará para los análisis de seguridad primarios.
- **Población inscrita no tratada (ENT):**
 - o **Población ENTa:** todos los sujetos que se inscribieron, se sometieron a la angiografía previa al tratamiento, pero ningún componente del derivador de flujo Surpass Evolve llegó a entrar en su cuerpo.
 - o **Población ENTna:** todos los sujetos que se inscribieron pero abandonaron el estudio antes de la angiografía previa al procedimiento (seguido hasta el momento de la salida del estudio)
- **Población tratada (AT):** todos los sujetos mITT en los que se implantó el dispositivo en investigación y se utilizará para evaluar los resultados de rendimiento.
- **PP (por protocolo):** todos los sujetos que firmaron el formulario de consentimiento informado para este ensayo, en los que se implantó con éxito el desviador de flujo Surpass Evolve y completaron la visita de seguimiento de 12 y 24 meses, y que no han sido objeto de ninguna desviación importante de protocolo.

Ruptura del aneurisma: Ruptura del saco aneurismático tratado u objetivo de tratamiento.

Cambio de tamaño del aneurisma: aumento o disminución del tamaño máximo del aneurisma de < 5 mm o de > 5 % de su volumen.

Clasificación de Bouthillier: Para identificación de los segmentos para identificación de los segmentos de la Arteria Carótida Interna (ICA) se usará la Clasificación de Bouthillier.



Segmento	Descripción
C1 (Cervical)	bifurcacion CCA a la entrada del canal carotídeo
C2 (Petroso)	...al borde posterior del foramen lacerum
C3 (Lacerum)	...al margen superior del ligamento petrolingual
C4 (Cavernoso)	...al anillo dural proximal (proceso clinoideo anterior)
C5 (Clinoideo)	...al anillo dural distal(techo del seno cavernoso)
C6 (Ofthalmico)	... proximal al origen de Comunicante posterior
C7 (Comunicante)	... hasta la bifurcacion de la ICA

Cuando la localización del aneurisma no se identifica mediante el uso de la Clasificación de Bouthillier, se describirá con los siguientes términos:

☐ Arteria Cerebral Anterior (Segmento A1)	☐ Arteria Cerebral Anterior (Segmento A2)
☐ Arteria Cerebral Media (segmento M1)	☐ Arteria Cerebral Media (Segmento M2)
☐ Arteria Comunicante Anterior	☐ Otros, especificar:

Trombosis Venosa profunda: Desarrollo de un episodio nuevo o recurrente de oclusión venosa tromboembólica en las extremidades inferiores, confirmado por ecografía Doppler u otra modalidad apropiada.

Movimiento del Dispositivo: Los movimientos del dispositivo serán evaluados por el laboratorio central de imagen (Core-Lab) y considerado como clínicamente significativo si es > 5 mm. Los movimientos del dispositivo se definen:

- **Acortamiento:** Movimiento del extremo proximal y/o distal del Flow diverter en direcciones opuestas hacia el centro del stent cuando se compara con la angiografía al final de su implantación.
- **Migración:** Movimiento de ambos extremos del dispositivo en la misma dirección longitudinalmente en el vaso de implantación cuando se compara con la angiografía al final de su implantación.

Éxito de implantación: Colocación y despliegue de uno de los dispositivos a estudio hasta cubrir completamente el cuello del aneurisma diana, tanto solo como en combinación con otro Diversor de Flujo Surpass Evolve.

Estabilidad de la Oclusión aneurismática: Determinada mediante la comparación de angiografías secuenciales demostrando la misma o mejor Puntuación en la Escala de oclusión de Raymond.

Embolización distal: Migración intraluminal de restos o residuos.

Tiempo de Fluoroscopia: El tiempo acumulado de fluoroscopia medido desde el momento de la punción arterial hasta el tiempo en que el ultimo catéter neurovascular es retirado.

Buena Evolución Clínica (GOS): Una medida de evolución clínica Neurológica con una puntuación de 0-2 en la escala Rankin modificada (mRS).

Aposición del implante: La aposición a la pared del vaso del Diversor de Flujo Surpass Evolve en el momento del implante, será determinado observando las imágenes sin sustracción, parcialmente sustraídas y sustraídas con especial atención al relleno de contraste entre el dispositivo y la pared arterial. Se clasificará como **Si** (completamente aposicionado) o **No** (no completamente aposicionado).

Porcentaje del Diámetro de Estenosis del implante: Reducción de la luz vascular en el interior del implante expresado como porcentaje.

Trombosis del Implante: Formación de Trombosis hemodinámicamente significativa dentro de la luz del implante endovascular. El grado y la localización de la estenosis se deberá cuantificar.

Hemorragia Intracraneal: Una Hemorragia, o sangrado, dentro de la cavidad craneal. Serán evaluados los siguientes subtipos.

- **Hemorragia Intraparenquimatosa (HIP):** Sangrado dentro del parénquima cerebral.
- **Hemorragia Subaracnoidea (HSA):** Sangrado en el espacio subaracnoideo – área entre la membrana subaracnoidea y la piamadre que envuelve el cerebro.
- **Hemorragia Subdural:** Sangre entre la Duramadre y la calota.
- **Hemorragia Epidural:** Sangre entre la Duramadre y la Aracnoides.
- **Hemorragia Intraventricular (HIV):** Sangrado dentro del sistema ventricular cerebral.

Escala de Rankin modificada (mRS): A Una escala de discapacidad basada en 6 puntos para cuantificar el grado de dependencia o discapacidad en las actividades de la vida diaria en gente que ha sufrido un ictus u otra causa de discapacidad neurológica.

Eventos neurológicos de Interés:

- **Evento isquémico sospechado:**
Presunción de un evento isquémico cerebral con realización de una prueba de imagen.
- **Hemorragia Intracraneal**
- **Cefalea**
- **Eventos relacionados con la visión:**
Amaurosis fugax/ceguera transitoria, ceguera, diplopia, disminución de agudeza visual/campo visual, oclusión de arteria retiniana, isquemia retiniana, infarto retiniano, y pérdida de visión.

Muerte Neurológica: La causa primaria de muerte esta determinada por un evento neurológico y relacionado con un ictus.

Escala NIHSS: Una valoración para cuantificar objetivamente el déficit causado por un Ictus. Esta compuesta de 11 ítems, cada uno de los cuales valora una capacidad específica. Para cada Ítem, una puntuación de 0 típicamente indica función normal de la capacidad específica valorada, mientras una puntuación más alta es indicativa de cierto nivel de incapacidad. Las valoraciones individuales de cada Ítem se suman para calcular un NIHSS Total. El máximo posible es 42, siendo el mínimo de 0.

Arteria Portadora: Se define así una arteria cerebral que contenga un aneurisma diana.

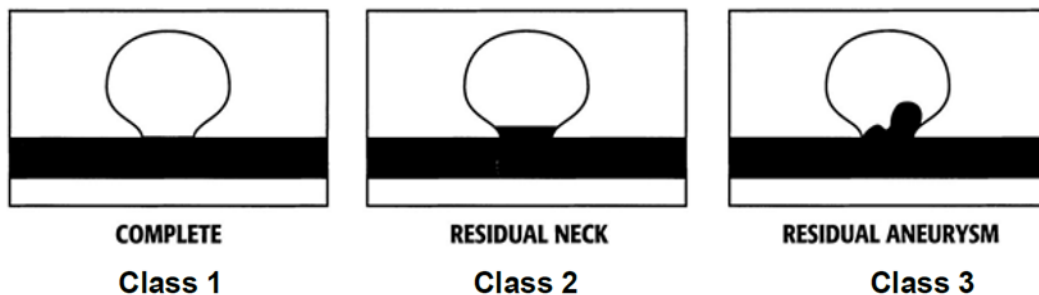
Estenosis de la Arteria Portadora: Reducción del calibre de la luz vascular a diameter expresado en porcentaje.

Exito del procedimiento: Colocación y despliegue de uno o más dispositivos del estudio hasta cubrir completamente el cuello del aneurisma diana en un sujeto particular.

Duración del Procedimiento:

- **Inicio del procedimiento:** Se define como la fecha y el momento en el que se inicia el intento de implantar el Divisor de Flujo Surpass Evolve (ej., un componente del sistema Surpass Evolve fue introducido dentro del cuerpo).
- **Finalización del procedimiento:** The Se define como el momento en que el microcatéter se retira del sujeto.

Clasificación de Raymond/Roy: Esta clasificación se determinará en imágenes angiográficas sustraídas como standard clínico:



Clasificación de Resultados Angiográficos:

- Clase 1 de Raymond = Oclusión Completa,
- Clase 2 de Raymond = Cuello Residual, and
- Clase 3 de Raymond = Aneurisma Residual.

Recanalización: Cualquier opacificación de contraste dentro del aneurisma previamente tratado que previamente se había mostrado completamente ocluido en una arteriografía realizada tras el tratamiento.

Ictus: Se define como la aparición súbita de signos clínicos de alteración focal (o global) de la función cerebral que dure más de 24 horas sin otra causa aparente que la etiología vascular, incluyendo ictus isquémico y/o hemorrágico (ej., hemorragia intraparenquimatosa [HIP], hemorragia subaracnoidea [HSA], hematoma subdural [HSD], hematoma epidural [HED]) acompañado de evidencia radiológica.

La definición incluye:

- Sujetos que presentan signos y síntomas clínicos sugestivos de HSA, HIP, o infarto cerebral.
- Sujetos con Pérdida súbita o empeoramiento de la agudeza visual debida a oclusión de la arteria retiniana o a un embolismo retiniano.

La definición excluye:

- Afectación lenta y progresiva de pares craneales o déficits progresivos del campo visual debido a crecimiento continuado del aneurisma.
- Eventos isquémicos en casos de alteraciones hematológicas tales como leucemia o eventos externos como traumatismos.

La severidad del ictus se clasificará como:

- **Ictus Mayor:** aquel asociado con un incremento en NIHSS score ≥ 4 puntos mantenido ≥ 24 horas
- **Ictus Menor:** aquel asociado con un incremento en NIHSS score ≤ 3 mantenido ≥ 24 horas

La etiología del Ictus se clasificará como:

- **Isquémico:** La causa primaria del ictus es isquémica.
- **Hemorrágico:** La causa primaria del ictus es hemorrágica.

El grado de discapacidad producido por el Ictus se clasificará como:

- **Ictus Discapacitante:** Un ictus que provocará una puntuación en el Rankin (mRS) ≥ 3 , evaluada al menos a 90 días después del Ictus
- **Ictus No-Discapacitante:** Un ictus que provocará una puntuación en el Rankin (mRS) de 0-2, evaluada al menos a 90 días después del Ictus

La localización del Ictus se clasificará como:

- **Territorio Vascular Tratado:** Un ictus que se identifica haber ocurrido en el territorio vascular del vaso tratado (Ictus Ipsilateral).
- **Territorio Vascular no Tratado:** Un ictus que se identifica no haber ocurrido en el territorio vascular del vaso tratado (Ictus Contralateral).

Retratamiento del aneurisma Diana: Retratamiento de un aneurisma previamente tratado

Ataque Isquémico Transitorio (TIA): A Un episodio breve de disfunción neurológica causado por una isquemia cerebral focal o retiniana, con signos clínicos típicamente Durando menos de 24 horas, y sin evidencia de infarto agudo (los síntomas pueden incluir visión doble, pérdida de visión transitoria, alteraciones del habla, paresia focal en brazo(s) o pierna(s), y vértigo. Si

un estudio de imagen identifica un nuevo área de infarto en las siguientes 24 h, a pesar de la resolución de los síntomas, el evento se clasificará como Ictus Minor.

Traumatismo vascular: Injurias Lesiones producidas a los vasos como consecuencia de un procedimiento endovascular incluyendo disecciones, perforaciones y ruptura. El lugar específico y la Fuente de la lesión así como las secuelas clínicas deberán ser reportadas.

- **Disección Vascular:** Traumatismo vascular limitado a la íntima del vaso.
- **Perforación Vascular:** Traumatismo vascular que se extiende a todas las capas de la pared vascular y puede manifestarse como extravasación de contraste localizada.
- **Ruptura Vascular:** Traumatismo vascular que lleve a la ruptura de un vaso completo.
- **Vasospasmo:** Espasmo/vasoconstricción objetivable del vaso.