

Criterios de Inclusión

1. Paciente con LMA previamente no tratada, definida según las recomendaciones ELN 2022 para LMA o la Clasificación Internacional de consenso para neoplasias mieloides y leucemia aguda.
2. Edad ≥ 18 años y cumplir al menos uno de los siguientes criterios que definen inhabilidad para quimioterapia intensiva (IC):
 - a) ≥ 75 años
 - b) ECOG Performance Status (PS) = 2
 - c) Cualquier comorbilidad que el Investigador considere incompatible con IC, incluyendo:
 - i. Trastorno cardíaco severo
 - ii. Trastorno pulmonar severo
 - iii. Depuración de creatinina < 45 mL/min
 - iv. Bilirrubina > 1.5 veces el límite superior de la normalidad ($\times$ ULN)
 - v. Cualquier otra comorbilidad que el Investigador considere incompatible con IC y documentada antes de la inclusión.
3. Presencia documentada de mutación R132 IDH1 basada en método local de perfil biomolecular (los resultados deben obtenerse dentro de los 90 días antes del primer día de tratamiento; se puede usar sangre periférica para retesting si el resultado es > 90 días).
4. ECOG ≤ 2 .
5. Función hepática adecuada, evidenciada por Child-Pugh clase A o B.
6. Función renal adecuada, evidenciada por tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) > 30 mL/min/1.73 m².
7. Disposición para proporcionar consentimiento informado voluntario, firmado y fechado.
8. Mujeres en edad reproductiva:
 - Deben tener prueba negativa de embarazo sérica antes de iniciar la terapia (según recomendaciones CTFG 2020).
 - Definidas como mujeres sexualmente maduras sin histerectomía, ooforectomía bilateral, ligadura de trompas o sin menopausia natural por al menos 24 meses consecutivos.
 - Mujeres en edad reproductiva y hombres fértiles con parejas en edad reproductiva deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ivosidenib + azacitidina.
 - Métodos anticonceptivos efectivos incluyen anticonceptivos hormonales orales, inyectables, parches, dispositivos intrauterinos (DIU) con o sin hormona, ligadura tubárica bilateral, preservativos con espermicida o esterilización masculina.
 - a) Para ivosidenib: uso de 2 formas efectivas de anticoncepción (al menos 1 barrera) desde consentimiento informado y durante todo el estudio, más 90 días tras última dosis (ambos sexos).
 - b) Para azacitidina (según SmPC): mujeres en edad fértil deben usar anticoncepción durante y al menos 6 meses después del tratamiento; hombres deben usar anticoncepción durante y 3 meses después del tratamiento; se recomienda consultar SmPC para detalles adicionales.
9. Para cuidadores del paciente:

- Si el cuidador participa en la evaluación electrónica de resultados clínicos (eCOA), debe proporcionar consentimiento voluntario conforme a regulaciones locales.

Criterios de Exclusión

1. Haber recibido cualquier tratamiento previo para LMA, excepto hidroxiurea o leucoaféresis para control del recuento leucocitario.
2. Presentar enfermedad extramedular aislada (sin enfermedad detectable en médula ósea ni sangre periférica).
3. Haber recibido tratamiento previo para un trastorno hematológico antecedente, incluyendo agentes en investigación, y no haber cumplido el período de lavado ≥ 5 vidas medias del agente.
Nota: tratamiento previo con agentes hipometilantes (HMA) para SMD o SMD/MPN está permitido.
4. Haber recibido tratamiento previo con inhibidor de IDH1.
5. Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de ivosidenib o azacitidina.
6. Mujer embarazada o en periodo de lactancia.
7. a) Tomar inductores fuertes conocidos del citocromo P450 (CYP) 3A4.
b) Tomar inhibidores moderados o fuertes conocidos de CYP 3A4, a menos que puedan cambiarse por otros medicamentos con un período de lavado ≥ 5 vidas medias antes de la dosificación, o si el médico considera que no hay alternativas y el paciente puede ser monitorizado apropiadamente durante el estudio.
c) Tomar sustratos sensibles de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 con ventana terapéutica estrecha, a menos que puedan cambiarse con ≥ 5 vidas medias de lavado o el paciente pueda ser monitorizado durante el estudio.
8. Tomar medicamentos sensibles a transportadores P-glicoproteína (P-gp) o inhibidores, salvo que puedan cambiarse con lavado ≥ 5 vidas medias o que el paciente pueda ser monitoreado adecuadamente; uso de dabigatrán está estrictamente contraindicado.
9. Infección activa, sistémica, no controlada, fúngica, bacteriana o viral (incluyendo VIH, hepatitis B activa o hepatitis C) sin mejoría a pesar de tratamiento adecuado.
10. Historia previa de malignidad distinta a SMD o trastorno mieloproliferativo bajo tratamiento activo. Se permiten las siguientes condiciones:
 - a) Carcinoma basocelular o escamocelular de piel.
 - b) Carcinoma in situ de cuello uterino.
 - c) Carcinoma in situ de mama.
 - d) Hallazgo histológico incidental de cáncer de próstata.
11. Enfermedad cardíaca activa significativa en los 6 meses previos al tratamiento, incluyendo insuficiencia cardíaca clase III o IV NYHA, infarto, angina inestable o accidente cerebrovascular.
12. Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca según método Fridericia (QTcF) ≥ 450 ms o cualquier otro factor que aumente riesgo de prolongación del QT o arritmias (ejemplo: hipopotasemia, historia familiar de síndrome de QT largo). Pacientes con bloqueo de rama y QTcF prolongado pueden participar.
13. Tomar medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT, salvo que puedan cambiarse con lavado ≥ 5 vidas medias o el paciente pueda ser

monitorizado durante el estudio. Si no hay alternativa, se monitorizará el QTcF estrechamente.

14. Presentar disfagia, síndrome de intestino corto, gastroparesia o cualquier condición que limite la ingestión o absorción gastrointestinal de medicamentos orales.
15. Hipertensión no controlada (presión sistólica > 180 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg).
16. Síntomas clínicos sugestivos o diagnóstico conocido de leucemia activa del sistema nervioso central (SNC). Evaluación de líquido cefalorraquídeo durante cribado solo si hay sospecha clínica.
17. Complicaciones inmediatas, graves y potencialmente mortales por leucemia, como sangrado no controlado, neumonía con hipoxia o sepsis, fallo orgánico o coagulación intravascular diseminada.
18. Condición médica o psicológica que el Investigador considere que interfiere con la capacidad de dar consentimiento informado o participar en el estudio.
19. Pacientes o cuidadores incapaces de comprender el idioma del formulario de consentimiento informado o cuestionarios.