

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Persona que lo solicita: Dr. JL Teruel

Servicio que lo solicita: Nefrología

Principio activo solicitado: CINACALCET

Forma farmacéutica solicitada

Comprimidos con cubierta pelicular para administración vía oral de 30, 60 y 90 mg.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Mimpara®

Fabricante: Amgen Europe B.V.

Medicamento de uso hospitalario (H)

Presentaciones: ^{1,2}

Presentaciones	Vía	C.N.	PVP
Mimpara® 30 mg comprimidos caja de 28	Oral	6504222	234,49
Mimpara® 60 mg comprimidos caja de 28	Oral	6504239	391,86
Mimpara® 90 mg comprimidos caja de 28	Oral	6504253	563,67

Indicación para la que se solicita

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis.

Fecha de elaboración del informe

Noviembre 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

- Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética ^{1,2,3,4}

Grupo terapéutico: H05BX: OTROS FÁRMACOS ANTIPARATIROIDEOS.

Descripción farmacológica: Cinacalcet es un agente calcimimético, una nueva clase de molécula que actúa como modulador alostérico del receptor sensible al calcio en la superficie de la célula paratiroidea. El fármaco reduce los niveles de parathormona (PTH) circulante y la calcemia al incrementar la sensibilidad del receptor al calcio extracelular.

Posología:

Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y ancianos (> 65 años): La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día y debe ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando los 180 mg/día para lograr una concentración de PTH de 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) en la determinación de PTH intacta (iPTH) en pacientes dializados. Los niveles de PTH se han de evaluar por lo menos 12 horas después de la dosis de cinacalcet, de 1-4 semanas tras el inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis y cada 1-3 meses en el tratamiento de mantenimiento.

Debe determinarse el calcio sérico con frecuencia durante la titulación de la dosis y durante la semana siguiente al inicio o ajuste del tratamiento. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, el calcio sérico ha de determinarse, aproximadamente, cada mes. Si las concentraciones séricas de calcio disminuyen por debajo del límite inferior de normalidad, hay que tomar las medidas apropiadas. El tratamiento concomitante con quelantes del fósforo, análogos de vitamina D o ambos debe ajustarse según proceda.

Niños y adolescentes: No se han establecido la seguridad y la eficacia en menores de 18 años.

Se recomienda tomar con la comida o poco después de comer, ya que a biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se toma con alimentos. Los comprimidos deben ingerirse enteros y sin fraccionar.

Farmacocinética:

- La concentración plasmática máxima de cinacalcet se alcanza aproximadamente a las 2-6 horas tras la administración, llegándose al estado de equilibrio al cabo de 7 días con una acumulación mínima. La farmacocinética de cinacalcet es bifásica pero no experimenta cambios con el tiempo.

- Absorción: cinacalcet se absorbe bien por vía oral, sin embargo, tiene una baja biodisponibilidad debido a un intenso efecto de primer paso. El AUC y la C_{máx} de cinacalcet aumentan de forma aproximadamente lineal en el intervalo de dosis de 30 a 180 mg/día. A dosis superiores a 200 mg se produce una saturación de la absorción.

La biodisponibilidad absoluta de cinacalcet en ayunas es del 20-25 %; la administración con alimentos la aumenta en un 50-80 %, independientemente del contenido graso de la comida.

- Distribución: el volumen de distribución es alto, lo que indica una distribución extensa. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 97% y su distribución en los hematíes es mínima.

- Metabolismo: se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4, de forma rápida e intensa mediante oxidación seguida de conjugación. Los principales metabolitos son inactivos.

- Eliminación: se excreta mayoritariamente con la orina (80%) y en menor proporción con las heces (15%).

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Ancianos: no hay diferencias clínicamente relevantes.
- Insuficiencia renal: el perfil farmacocinético de cinacalcet en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal es comparable al de voluntarios sanos.
- Insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática leve no afectó sustancialmente a la farmacocinética de cinacalcet, pero el AUC puede duplicarse o cuadruplicarse en casos de IH moderada o grave. La semivida media se alarga un 33% y 70% en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente. Puesto que las dosis se ajustan individualmente en función de parámetros de seguridad y eficacia, no se precisa ningún ajuste adicional en los sujetos con insuficiencia hepática.
- Sexo: el aclaramiento de cinacalcet puede ser menor en mujeres que en hombres, pero no es necesario un ajuste de dosis según el sexo.
- Niños y adolescentes: la farmacocinética de cinacalcet no ha sido estudiada en menores de 18 años.
- Fumadores: el aclaramiento de cinacalcet es mayor en fumadores, probablemente debido a una inducción del metabolismo. En el caso de que un paciente empiece o deje de fumar, podría ser necesario ajustar la dosis.

- Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleados en la investigación clínica

Aspectos clínicos: ^{1,4}

Cinacalcet es un calcimimético que reduce los niveles de parathormona (PTH) circulante y la calcemia. Es un modulador alostérico del receptor sensible al calcio, haciéndole más sensible a las concentraciones extracelulares del calcio.

La activación del receptor hace que se libere el calcio del compartimento intracelular. Este aumento de calcio citoplasmático frena la secreción de PTH en las células paratiroides y bloquea la reabsorción renal de calcio, lo que conduce a una disminución en paralelo de la calcemia y de la fosforemia.

El efecto reductor del cinacalcet sobre la secreción de PTH es dependiente de la dosis.

Indicaciones: ^{1,4}

Las indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España son:

- Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis (indicación solicitada). Cinacalcet puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda.
- Reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides.

Contraindicaciones: ¹

Hipersensibilidad al cinacalcet o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: ^{1,3,4}

- Convulsiones: se ha observado que el umbral de convulsiones disminuye con reducciones significativas de las concentraciones séricas de calcio (la razón no está clara)
- Calcio sérico: no debe iniciarse el tratamiento con cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior de normalidad. Puesto que el cinacalcet reduce el calcio sérico, los pacientes deben someterse a una monitorización estrecha para detectar la aparición de hipocalcemia. En caso de producirse, pueden utilizarse quelantes del fósforo que contengan calcio, análogos de vitamina D y/o ajustes de las concentraciones de calcio en el líquido dializante para subir el calcio sérico. Si persiste la hipocalcemia, habrá que reducir la dosis o interrumpir la administración de cinacalcet. Las manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania y convulsiones.
- General: si los niveles de PTH disminuyen por debajo del intervalo recomendado en pacientes tratados con cinacalcet, reducir la dosis del fármaco, de análogos de vitamina D, de ambos o interrumpir el tratamiento para evitar una enfermedad ósea adinámica.
- Niveles de testosterona: muchas veces están por debajo del intervalo de normalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se desconoce su relevancia clínica.
- Insuficiencia hepática: debido al posible aumento de las concentraciones plasmáticas en estos pacientes, el fármaco debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento.
- Interacciones: precaución cuando cinacalcet se usa con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y de CYP1A2 o de ambos, pudiendo ser necesario ajustar la dosis. Cuando se usa con medicamentos con margen terapéutico estrecho que requieran ajuste individual de la dosis y se metabolizan predominantemente por el CYP2D6, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes.
- Los niveles plasmáticos de cinacalcet pueden ser inferiores en pacientes fumadores por inducción del metabolismo mediado por el CYP1A2. Es posible que se precisen ajustes de dosis si el paciente empieza o deja de fumar durante el tratamiento.

- Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento ⁴

El tratamiento se basa inicialmente en el empleo de agentes secuestrantes de fosfato como el sevelámero, y vitamina D o análogos como el paricalcitol. Los secuestrantes de fosfato disminuyen los niveles séricos de fósforo, en tanto que la vitamina D reduce los niveles de PTH. Con estos esquemas terapéuticos empleados en las últimas décadas sólo parece frenarse la función paratiroidea a expensas de un balance positivo de calcio y fósforo.

La introducción del cinacalcet supondría un complemento relevante para el tratamiento actual ya que produce una reducción de los niveles de parathormona circulante, así como una reducción de la calcemia y de la fosforemia, que se mantiene estable mientras dura el tratamiento.

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia: ^{4,5}

La eficacia de cinacalcet ha sido constatada mediante ensayos clínicos en los que se ha empleado como criterio primario de eficacia clínica el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles supresores de PTH (<250 pg/ml). Entre ellos, destaca un conjunto de tres ensayos doblemente ciegos, controlados con placebo y con asignación aleatoria de tratamientos.

Ensayos 20000172 y 20000183: son 2 estudios idénticos, fase III, doble ciego y controlado con placebo. La duración de los ensayos fue de 26 semanas, con una fase inicial de titulación de 12 semanas, seguida de una de evaluación de 14 semanas. Se incluyeron en total 741 pacientes con hiperparatiroidismo secundario, con valores de iPTH>300 pg/ml y Ca>8,4 mg/dl y tratados con 3 sesiones de hemodiálisis/semana durante 3 meses. 371 pacientes se asignaron a cinacalcet y 370 a placebo. Los pacientes recibían una dosis inicial de 30 mg de cinacalcet durante 12 semanas. Esta fase era de titulación y cada 3 semanas la dosis se incrementaba a 60, 90, 120 y 180 mg si PTH>200 pg/ml y Ca>7,8 mg/dl.

Ensayo 20000188: es un estudio de fase III, randomizado, doble ciego, comparado con placebo (3:1). La duración del ensayo fue de 26 semanas, con una fase inicial de titulación de 16 semanas, seguida de una de evaluación de 10 semanas. Se incluyeron en total 395 pacientes con hiperparatiroidismo secundario, con valores de iPTH>300 pg/ml y Ca>8,4 mg/dl y tratados con 3 sesiones de hemodiálisis/semana durante 3 meses. 294 pacientes se asignaron a cinacalcet y 101 a placebo. Los pacientes recibían en la fase de titulación una dosis inicial de 30 mg de cinacalcet durante 16 semanas. A continuación y cada 3 semanas la dosis se incrementaba a 60, 90, 120 y 180 mg si PTH>200 pg/ml y Ca>7,8 mg/dl.

Al final del estudio, datos combinados de los tres ensayos mostraron que el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles supresores de PTH (<250 pg/ml) fue del 42% con cinacalcet, frente a un 5% de los tratados con placebo. Un 60% de los tratados con cinacalcet obtuvieron una reducción de al menos un 30% de las concentraciones de PTH. Por su parte, el cinacalcet redujo las concentraciones plasmáticas de calcio en un 7%, mientras que en los tratados con placebo aumentaron en un 0,6%; igualmente, las concentraciones plasmáticas de fósforo disminuyeron en un 8% con cinacalcet y en un 0,4% con placebo.

Ensayo 20010240: es un estudio de fase III, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo sobre pacientes que ya habían completado los ensayos 20000172 y 20000183, continuando con el tratamiento que se les asignó inicialmente. La duración fue de 6 meses y se observó que las reducciones de iPTH y Ca x P se mantuvieron a lo largo del tiempo.

Cinacalcet produce un efecto supresor clínicamente relevante de la PTH en el 35-45% de los pacientes tratados, reduciendo los niveles al menos un 30% en el 60% de los pacientes. Todo ello se traduce en una reducción medida de la calcemia y de la fosforemia de un 7-8%, reducción que se mantiene estable mientras dura el tratamiento con cinacalcet.

Referencia	Diseño	Tratamientos comparados	iPTH \leq 250pg/ml	\geq 30% reducción de iPTH	% cambio de Ca	% cambio de P	% cambio de Ca x P
20000172	n=410 pacientes n cinacalcet = 205 n placebo = 205 Doble ciego, randomizado, controlado con placebo Titulación: dosis inicial= 30mg dosis 12semanas= 60mg dosis 15semanas= 90mg dosis 18semanas= 120mg dosis 21semanas= 180mg	CINACALCET	41% *	61% *	-6% *	-7% *	-13% *
		PLACEBO	4% *	11% *	+1% *	+1% *	+1% *
20000183	n=331 pacientes n cinacalcet = 166 n placebo = 165 Doble ciego, randomizado, controlado con placebo Titulación: dosis inicial= 30mg dosis 12semanas= 60mg dosis 15semanas= 90mg dosis 18semanas= 120mg dosis 21semanas= 180mg	CINACALCET	46% *	68% *	-8% *	-10% *	-17% *
		PLACEBO	7% *	12% *	0% *	-1% *	-1% *
20000188	n=395 pacientes n cinacalcet = 294 n placebo = 101 Doble ciego, randomizado, controlado con placebo Titulación: dosis inicial= 30mg dosis 12semanas= 60mg dosis 16semanas= 90mg dosis 20semanas= 120mg dosis 24semanas= 180mg	CINACALCET	39% *	65% *	-6% *	-7% *	-13% *
		PLACEBO	7% *	13% *	+1% *	-2% *	-1% *

* (p<0,001 a favor de cinacalcet para todos los parámetros comparados)

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad: ^{4,5}

El perfil de efectos adversos se centra fundamentalmente en alteraciones digestivas, generalmente leves y transitorias. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento en los ensayos clínicos controlados muestran una incidencia general del 43% con cinacalcet y del 25% con placebo, aunque la de los efectos valorados como graves fue tan solo del 3% y 1%, respectivamente.

Los efectos adversos más comunes fueron las náuseas (31% con cinacalcet y 19% con placebo) y vómitos (27% vs 15%). Otros efectos adversos considerados como frecuentes (1-10%) son mareos, parestesia, erupciones cutáneas, mialgia y astenia. El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento en los estudios clínicos controlados como consecuencia de los efectos adversos fue del 15% entre los tratados con cinacalcet y del 8% con placebo, siendo las causas más comunes las náuseas (5% vs 1%) y los vómitos (4% vs 1%).

	PLACEBO (N= 470) n (%)	CINACALCET (N= 656) n (%)
Náuseas	91 (19)	204 (31)
Vómitos	69 (15)	178 (27)
Mialgia	64 (14)	98 (15)
Mareos	36 (8)	64 (10)
Dispepsia	36 (8)	50 (8)
Astenia	17 (4)	44 (7)
Anorexia	19 (4)	40 (6)
Parestesia	5 (1)	25 (4)
Hipocalcemia	6 (1)	27 (4)
Erupción cutánea	4 (<1)	19 (3)
Convulsiones	2 (<1)	8 (1)

Interacciones: ^{1,3,4}

El cinacalcet se metaboliza en parte por la enzima CYP3A4. La administración concomitante con un inhibidor potente de la CYP3A4, provocó un aumento de aproximadamente 2 veces la concentración de cinacalcet. Puede ser necesario ajustar la dosis si un paciente tratado con cinacalcet empieza o interrumpe un tratamiento con un inhibidor o inductor potente de esta enzima.

Existen datos in vitro que indican que el cinacalcet se metaboliza parcialmente por el citocromo CYP1A2. Fumar induce el CYP1A2 por lo que pueden ser necesarios ajustes de dosis si un paciente empieza o deja de fumar, o en el caso de inicio o interrupción de tratamientos concomitantes con inhibidores potentes del CYP1A2.

El cinacalcet es un inhibidor potente de la CYP2D6. Puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes cuando se administra cinacalcet con sustancias metabolizadas predominantemente por la CYP2D6, de margen terapéutico estrecho y que requieran ajuste individual de la dosis.

5. COSTE

Evaluación económica:

- **Coste tratamiento completo.**

La evaluación del coste resulta complicada por el ajuste individual de las dosis, y el supuesto ahorro que conllevaría la no utilización de quelantes de fósforo y derivados de la vitamina D. El ahorro de sevelámero sería lo más destacado.

La dosis de partida recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. El coste anual para un paciente con una dosis de 30 mg sería de 2.421,38 euros.⁸

En la siguiente tabla se recogen los precios de las presentaciones comercializadas de Mimpara[®]:

Presentaciones	PVL (€)	PVF (€)
Mimpara [®] 30 mg comprimidos c/28	179,10	186,26
Mimpara [®] 60 mg comprimidos c/28	330,42	343,64
Mimpara [®] 90 mg comprimidos c/28	495,62	515,44

El Scottish Medicines Consortium evaluó cinacalcet en abril de este año para su uso en el NHS en Escocia. En la siguiente tabla extraída directamente del estudio pueden verse los costes anuales de los fármacos utilizados en el tratamiento de los desórdenes metabólicos asociados al hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal terminal.

	Daily dose range	Annual cost (£) [#]
Cinacalcet (Mimpara[®])	30 - 180mg	1646 - 9110
Calcitriol (non-proprietary)	0.25 - 1mcg	75 - 269
Alfacalcidol (non-proprietary)	0.25 - 1mcg	41 - 122
Aluminium hydroxide (Alu-Cap [®])	4 - 20 capsules	49 - 245
Calcium carbonate (Adcal [®])	3 - 6 tablets	82 - 164
Calcium carbonate (Calcichew [®])	3 - 6 tablets	102 - 204
Calcium acetate (Phosex [®])	3 - 12 tablets	120 - 482
Calcium carbonate (Calcichew Forte [®])	3 tablets	240
Sevelamer (Renagel [®])	2.4 - 12g	803 - 4015

[#] costs from 48th edition of the British National Formulary;

Haciendo una estimación parecida basándonos en los PVF de nuestro ámbito, obtenemos la siguiente tabla:

Medicamento	Rango de dosis / día	Coste anual aproximado (€) *
Cinacalcet	30-180 mg	2.428,08 – 13.438,38
Sevelamer	2,4-12 g	1.018,35 – 5.091,75
Calcitriol oral	0.25-1mcg	58,40 – 233,60
Colecalciferol	3-6 gotas = 200-400 UI (variable)	35,04 – 70,08
Carbonato cálcico	1 comprimido 1260 mg (variable)	13,55
	1 sobre 2,5 g (variable)	18,25

* Calculado a partir de los datos de PVF

- Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Hospital Ramón y Cajal.

No disponible.

6. VALORACIÓN

- **Eficacia:** La eficacia de cinacalcet para reducir los niveles de iPTH ha sido demostrada en un amplio rango de pacientes con hiperparatiroidismo secundario. Paralelamente se produce una reducción moderada pero significativa de la calcemia y de la fosforemia. El efecto de cinacalcet se mantiene estable mientras dura el tratamiento.⁵ Sin embargo, los datos de eficacia se limitan principalmente al efecto sobre variables secundarias como la PTH y la calcemia. Hacen falta más estudios que corroboren los beneficios clínicos reales.⁷

- **Seguridad:** Las alteraciones digestivas son los principales efectos adversos que produce cinacalcet, son de carácter leve y transitorio. Falta por conocer la repercusión del tratamiento sobre el hueso, calcificaciones de tejidos blandos y efectos cardiovasculares.⁵ También hacen falta más datos sobre otros puntos finales de morbi-mortalidad, como la ruptura de tendones o los problemas cardiovasculares relacionados con la calcificación vascular.⁷

- **Coste:** El coste del tratamiento completo anual a dosis de 30 mg con cinacalcet es de 2.421,38 euros. El coste depende de la dosis necesaria en cada paciente para controlar los niveles de iPTH.⁸

Cinacalcet se usará junto con el tratamiento estándar debidamente ajustado, lo que supondrá un aumento del coste farmacológico. Además, los pacientes tratados con cinacalcet pueden necesitar una monitorización adicional de calcio, fosfato y PTH respecto a los que reciben el tratamiento convencional, lo que potencialmente aumenta los gastos. El Scottish Medicines Consortium ha rechazado su inclusión en el formulario oficial del NHS en Escocia basándose en términos económicos.⁷

CONCLUSIONES:

Cinacalcet es el cabeza de serie de una nueva línea molecular, los calcimiméticos, moduladores del receptor sensible al calcio (CaR), que supone una nueva vía farmacológica en la indicación autorizada y que presenta una tolerabilidad aceptable.

La eficacia de cinacalcet en las indicaciones aprobadas es moderada, pero su relevancia viene dada por las limitaciones notables de eficacia y seguridad del tratamiento actual del hiperparatiroidismo, tanto primario como secundario.

Los análogos hormonales de vitamina D (calcitriol, paricalcitol) y los agentes quelantes de fosfato (sevelámero) no permiten un adecuado control en buena parte de los pacientes. Sin embargo no parece que cinacalcet vaya a desplazarlos, sino que puede ser un complemento al tratamiento actual, aumentando el coste del tratamiento.

Es difícil saber si la aparente disminución de la necesidad de análogos de vitamina D, sevelámero, así como el retraso o evitación de la cirugía y la hospitalización contrarrestan el aumento del gasto farmacológico y analítico que supondría el añadir cinacalcet al tratamiento estándar.

Establecer como recomendaciones de uso:

Cinacalcet debería quedar restringido (solicitud individualizada acompañada del informe pertinente) para su uso en pacientes graves que no respondan al tratamiento habitual y/o candidatos a paratiroidectomía. Estas condiciones de uso serían sujetas a revisión a la luz de nuevas evidencias.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mimpara®. Ficha Técnica. Laboratorios. Acceso a través de www.sefh.es (octubre 2005)
2. Mimpara®. Portal de Farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. www.portalfarma.com (octubre 2005)
3. **Cinacalcet**. Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX (R) Healthcare Series Vol. 126 expires 12/2005. Acceso a través de www.sefh.es (octubre 2005)
4. **Cinacalcet. Mimpara® (Amgen)**. Nuevos medicamentos comercializados en España. Panorama Actual Med 2005; 29 (285): 647-662
5. Discusión Científica para la aprobación de Mimpara ® por la EMEA. 2004. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/mimpara/mimpara.htm> (noviembre 2005)
6. **Cinacalcet**. MTRAC: Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Junio 2005. (acceso: noviembre 2005) <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/C/Cinacalcet.pdf>
7. Informe de UKMI para el NHS. **Cinacalcet**. New Medicines Profile. Mayo 2005. <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/CinacalcetNMP0505.pdf> (acceso: noviembre 2005)
8. Informe Hospital Universitario Reina Sofía. **Cinacalcet**. Octubre 2005. (acceso: noviembre 2005) http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs/MEDI_WEB/farmacologia_comision/informes/cinacalcet.pdf