

CASE-04 · PHARMA & SVILUPPO CLINICO

Portare il farmaco «BX-204» alla Fase III: 180 milioni in tre anni

Il test di Fase II ha dato un risultato positivo e statisticamente solido. Dentro l'azienda si spinge per partire con la Fase III prima del concorrente.

IL GIUDIZIO

Fase III → adattiva

CONFIDENZA CALIBRATA

44%

SETTORE

Pharma



Il risultato è un **miraggio statistico** — e il metro di giudizio sta per cambiare.

IL GIUDIZIO

Fase III → adattiva

CONFIDENZA

44%

IN UNA RIGA

Evitato un trial da **€180 mln** potenzialmente puntato sul bersaglio sbagliato.

§ IL PROTAGONISTA & IL CONTESTO

Il direttore medico dello sviluppo clinico, con un programma da 180 milioni già in fase di startup e un comitato esecutivo che chiede di muoversi prima che il concorrente arrivi al traguardo.

Un'azienda farmaceutica di medie dimensioni con un'unica molecola in sviluppo avanzato. BX-204 è candidata per un'indicazione oncologica di nicchia — pochi pazienti, bisogno insoddisfatto elevato, prezzo atteso alto. Il budget di Fase III è la scommessa più grande dell'azienda nell'ultimo decennio.

§ BACKGROUND

Il segnale di Fase II è arrivato in modo non uniforme: due dei dodici centri arruolatori hanno contribuito più della metà della risposta, e il sottogruppo con il biomarcatore positivo ha mostrato un effetto quasi doppio rispetto alla popolazione generale. Nella letteratura oncologica, i pattern di questo tipo — risposta guidata da pochi centri esperti o da un sottogruppo ristretto — si ripetono con regolarità nei fallimenti di Fase III: la risposta non si replica sulla popolazione più eterogenea dei grandi studi. Al tempo stesso, il principale concorrente ha comunicato dati preliminari su un agente con un meccanismo d'azione diverso che potrebbe ridefinire il protocollo standard entro diciotto-ventiquattro mesi. Se il confronto di riferimento cambia, il disegno del trial attuale perde validità regolatoria.

§ SCENARIO CONTROINTUITIVO

Il risultato potrebbe essere un **miraggio statistico**. Buona parte del segnale arriva da un solo sottogruppo di pazienti e da due centri particolarmente bravi ad arruolare: sulla media vera, l'effetto è modesto. E intanto un concorrente sta per **cambiare lo standard di cura** — il metro di paragone. Rischi un trial da 180 milioni puntato su un bersaglio che fra poco non esisterà più.

ASSUNZIONI IMPLICITE

- ◆ L'effetto visto in Fase II è reale e si ripeterà su grandi numeri.
- ◆ L'indicatore misurato adesso predice davvero il beneficio per i pazienti.
- ◆ Il farmaco di riferimento con cui ci confrontiamo resterà quello di oggi.

PROVE DI FALSIFICAZIONE

- ◆ Togliendo i due centri migliori, l'effetto resta?
- ◆ In studi indipendenti, quell'indicatore predice davvero l'esito clinico?
- ◆ Quanto è probabile che lo standard di cura cambi entro 24 mesi?

DOMANDE CHE ALZANO L'ONERE

- ◆ Qual è l'effetto reale, una volta tolte le distorsioni di centro e sottogruppo?
- ◆ Se lo standard di cura cambia, il trial regge o va rifatto?

CONFIDENZA CALIBRATA & PROVENIENZA

che l'effetto regga in Fase III così com'è disegnata

Provenienza: dati della Fase II (per centro e sottogruppo) · letteratura sull'indicatore · intelligence sui concorrenti · base red-team.

Effetto BX-204: tutti vs sottogruppo

DATI ILLUSTRATIVI

Popolazione totale Fase II

18%

Sottogruppo biomarcatore+

41%

Risposta relativa stimata nella popolazione totale di Fase II vs nel sottogruppo biomarcatore-positivo — la differenza segnala un rischio di non-replica (dati illustrativi).

Contributo alla risposta per centro

DATI ILLUSTRATIVI

34%



CENTRO A

21%



CENTRO B

45%

ALTRI 10
CENTRI

Quota della risposta complessiva attribuibile ai singoli centri arruolatori — i due centri di eccellenza pesano per oltre la metà del segnale totale (dati illustrativi).

ESITO

Adottato un disegno **adattivo** (che si aggiusta in corsa) e aggiornato il farmaco di riferimento prima dell'impegno pieno.

VALORE

Evitato un trial da **€180 mln** potenzialmente puntato sul bersaglio sbagliato.

NOTA METODOLOGICA — LEGGERE PRIMA

Casi compositi, nel metodo della Harvard Business Review: ricostruzioni basate su situazioni reali e ricorrenti in ciascun settore, fuse e anonimizzate per tutelare la riservatezza. Le dinamiche decisionali sono autentiche; nomi, cifre e dettagli sono modificati e non riferibili a un singolo cliente o caso. Le indicazioni di «provenienza» descrivono la tipologia di evidenza che il motore cita con tracciabilità in produzione. I valori Δ -CSI illustrano l'intensità della pressione esercitata dal contraddittorio sulle assunzioni.