Distribuzione Bernoulliana binomiale del rischio di VITT da lotto difettoso

Distribuzione Bernoulliana binomiale

- Il processo Bernoulliano è un processo che ha solamente due esiti. Effettuando diverse prove con soli due esiti, la distribuzione di probabilità che ottengo è una **distribuzione binomiale.** Si definisce uno dei due eventi «successo», al contrario di «insuccesso».
- Tre assunti concorrono alla definizione del processo Bernoulliano:
  - 1. gli eventi devono essere mutualmente esclusivi;
  - 2. la probabilità di un evento deve essere costante;
  - 3. le prove devono essere indipendenti.
- Obiettivo: trovare una formula che permetta di descrivere la distribuzione di probabilità con variabili casuali che seguono una distribuzione binomiale.

Coefficiente binomiale

+ Il **coefficiente binomiale** è un valore che indica il numero di modi in cui è possibile scegliere un certo numero di oggetti da un insieme più grande. È usato frequentemente nella formula binomiale per il calcolo delle probabilità in una distribuzione binomiale.
+ Partiamo da un esempio.

Utilizziamo come variabile la comparsa o meno di uno dei più frequenti effetti avversi che si manifestano dopo la somministrazione di un vaccino, la febbre. In questo caso ho preso in considerazione il vaccino Astrazeneca che si è visto dà febbre nel 30% dei casi entro le prime 48h dalla somministrazione.

QUAL E' LA PROBABILITA' CHE SOMMINISTRANDO 4 VACCINI, 3 PAZIENI SU 4 ABBIANO LA FEBBRE?

Calcoliamo tutte le possibili sequenze che si possono avere (considerando 4 iniezioni e due possibili eventi, febbre e non febbre), queste sarebbero 16 sequenze, $2^4 = 16$.

Per poter calcolare la probabilità che su 4 iniezioni 3 abbiano la febbre, bisogna delineare tutti i possibili casi, che possiamo anche delineare come sequenze. I possibili casi sono 4:

- **N; F; F; F**
- **F; N; F; F**
- **F; F; N; F**
- **F; F; F; N**

A questo punto determiniamo la probabilità che ciascuna sequenza si verifichi=

$$P(F) \times P(F) \times P(F) \times P(N) = 0.30 \cdot 0.30 \cdot 0.30 \cdot 0.70 = 0{,}019$$

La probabilità che la sequenza si verifichi è del 1,9%.
Essendoci quattro diverse e possibili sequenze sommiamo le probabilità tra loro e otteniamo una **probabilità complessiva di 7,6%.**

Quindi, volendo esprimere il tutto in termini di probabilità, per calcolare la probabilità della sequenza abbiamo usato <u>la regola moltiplicativa della probabilità</u>, ovvero abbiamo moltiplicato le probabilità di eventi indipendenti. Per unire per la probabilità delle quattro diverse sequenze, è stata utilizzata <u>la regola additiva</u> delle probabilità.

A questo punto la questione diventa trovare una formula che mi permette di trovare di calcolare il numero di possibili sequenze che soddisfano la mia richiesta.

IL COEFIENTE BINOMIALE

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!}$$

Il valore di "n" corrisponde al numero di esperimenti/prove effettuate, mentre il valore di "x" corrisponde al numero dei successi. Nella distribuzione binomiale, essendoci due eventi mutualmente esclusivi, se ne prende uno di riferimento chiamato appunto "successo".

Riprendendo l'esempio:

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!} = \frac{4!}{3!(4-3)!} = \frac{4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1}{3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = 4$$

4 possibili sequenze come avevamo già previsto.

Trombosi e Sindrome Trombotica associata a Trombocitopenia (TTS)

+ Questo effetto avverso, noto anche come trombosi con **trombocitopenia indotta da vaccino (VITT**), è stato segnalato raramente, soprattutto con vaccini anti-SarsCovid2 a vettore virale (come AstraZeneca e Johnson & Johnson), non con i vaccini a mRNA come Pfizer-BioNTech o Moderna.
+ Probabilità: Nel caso dei vaccini Pfizer e Moderna, questi eventi erano estremamente rari o quasi inesistenti, e non erano associati a difetti del vaccino.
+ Meccanismo: La TTS è una condizione in cui si formano coaguli di sangue in combinazione con livelli bassi di piastrine. Questa condizione non era collegata a un difetto di produzione o conservazione, ma piuttosto a una reazione immunitaria molto rara e idiosincratica del corpo.

Calcolo distribuzione binomiale

+ Nell'industria farmaceutica, i tassi di difettosità accettabili per prodotti critici come i vaccini tendono a essere molto bassi, generalmente in un intervallo tra lo 0,001% e lo 0,01%. Questo significa che su un milione di dosi prodotte, potrebbero esserci da 10 a 100 dosi difettose, a seconda del controllo qualità. Per semplificare i calcoli, assumiamo il tasso di difettosità pari all'estremo superiore, tale per cui: **$\pi = 0.01$**.
+ Il numero di dosi di vaccino contenute in un lotto di AstraZeneca può variare in base a diversi fattori, come il sito di produzione e la destinazione del lotto. Tuttavia, generalmente un lotto di vaccino AstraZeneca contiene centinaia di migliaia o fino a milioni di dosi. Per maggiore comprensione, assumiamo lotti estremamente ridotti, tale per cui ciascuno contenga **5 flaconi di vaccino.**
+ Si vuole calcolare la probabilità di trovare 0,1, 2, 3, 4, 5 vaccini difettosi all'interno di un lotto e, assumendo **idealmente** che esista la proporzione 1:1 tra rischio di VITT e difettosità del campione, la probabilità di andare incontro a TTS.

- Per calcolare la probabilità di avere 0, 1, 2, 3, 4, 5 vaccini difettosi procediamo metodicamente seguendo 3 passaggi:
  - Si calcola il numero di sequenze che soddisfano l’evento tramite il coefficiente binomiale;
  - Si calcola la probabilità di accadimento di quell’evento, ovvero che siano presenti 0, 1, 2, 3, 4, 5 vaccini difettosi;
  - Si moltiplica la probabilità di ogni evento per il numero di sequenze che soddisfano l’evento.

- Calcolo la probabilità di avere 0 flaconi difettosi nel lotto
- 1. Calcolo del numero di sequenze che soddisfano l'evento:

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!} = \frac{5!}{5!(5-0)!} = \frac{5 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1}{1 \cdot (5 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1)} = 1$$

Esiste una sola sequenza che soddisfa l'evento che non ci siano vaccini difettosi, ovvero l'intero lotto sia corretto.

- 2. Calcolo della probabilità dell'evento che nessun vaccino sia difettoso, tenendo presente che "π" corrisponde alla probabilità di trovare una flacone difettosa, mentre "(1 – π)" corrisponde alla probabilità di trovare una vaccino normale:

$$p = (1-\pi) \cdot (1-\pi) \cdot (1-\pi) \cdot (1-\pi) \cdot (1-\pi) = 0{,}99^5 = 0{,}95099$$

- 3. Moltiplico la probabilità dell'evento per il numero di sequenze che mi portano a quell'evento. In questo caso andrei a moltiplicare per 1 e quindi il risultato finale è $0{,}95099$

- Calcolo il numero di sequenze che soddisfano l’evento 1 flacone difettoso nel lotto:

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!} = \frac{5!}{1!(5-1)!} = \frac{5 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1}{1 \cdot (4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1)} = 5$$

- Calcolo della probabilità dell’evento che un solo vaccino sia difettoso:

$$p = (\pi) \cdot (1-\pi) \cdot (1-\pi) \cdot (1-\pi) \cdot (1-\pi) = 0{,}01 \cdot 0{,}99^4 = 0{,}0096\,,\, ovvero\ 0{,}96\%$$

- Moltiplico la probabilità dell’evento per il numero di sequenze che mi portano a quell’evento:

$\mathrm{P} = 5 \cdot 0{,}0096 = 0{,}048 = 4{,}8\%$

- Applico la stessa metodologia al calcolo della probabilità di avere 2 flaconi difettosi:

P= $10 \cdot$ 0,000097 $=$ 0,00097 = 0,97%

- Applico la stessa metodologia al calcolo della probabilità di avere 3 flaconi difettosi:

P= $10 \cdot$ 0,00000097 $=$ 0,0000098 = 0,00098%

- Applico la stessa metodologia al calcolo della probabilità di avere 4 flaconi difettosi:

P= $5 \cdot$ 0,00000000099 $=$ 0,000000099 = 0,0000099%

- Applico la stessa metodologia al calcolo della probabilità di avere 5 flaconi difettosi:

P= $1 \cdot$ 0,00000000001$=$ 0,000000001%

Si generalizza la formula per calcolare la distribuzione di probabilità binomiale

+ La prima parte è il coefficiente binomial che indica il numero di sequenze di lunghezza n che si possono formare con x elementi:

$$\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!}$$

La seconda parte rappresenta la probabilità che si verifichino contemporaneamente x volte l'evento con probabilità **π** e (n-x) volte l'evento con probabilità **(1- π):**

$$(\pi)^x \cdot (1-\pi)^{n-x}$$

$$P(x|n) = \frac{n!}{x! \cdot (n-x)!} \cdot \pi^x \cdot (1-\pi)^{n-x} =$$

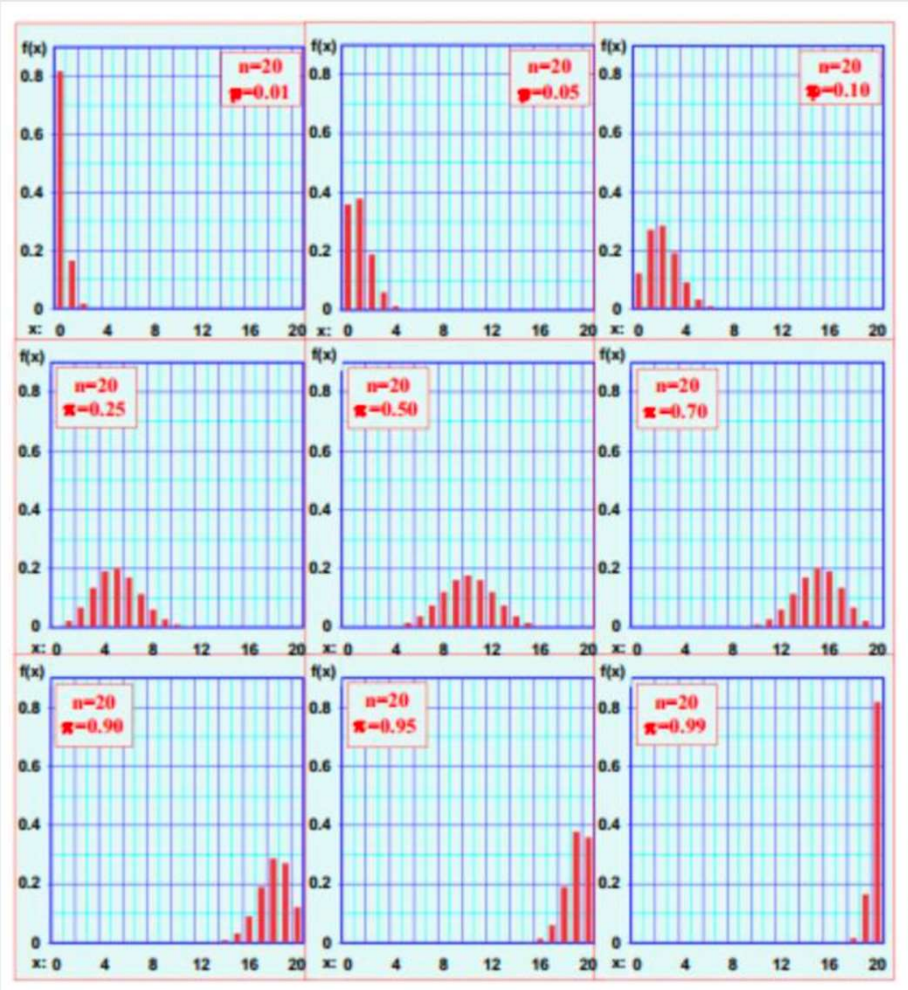
$$= \binom{n}{x} \cdot \pi^x \cdot (1-\pi)^{n-x}$$

Forma distribuzione binomiale nel grafico

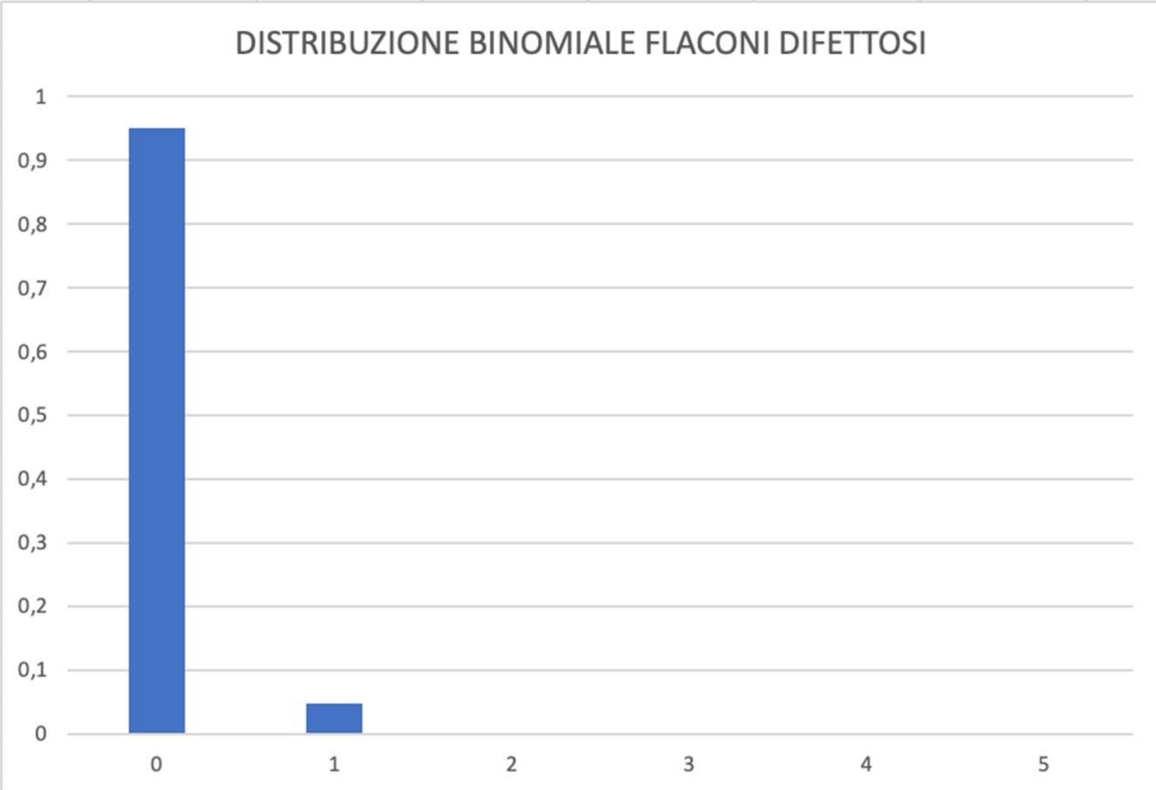
Se la probabilità di successo è molto bassa si ottiene una distribuzione fortemente asimmetrica spostata verso valori molto bassa. Si definisce **asimmetrica negativa** e si ha questa condizione per $\pi \to 0$.

È simile alla gaussiana per <u>π=0.5.</u>

Si definisce asimmetrica positiva e si ha questa condizione per <u>$\pi \to 1$.</u>



Y	P(Y)
0	0,95099005
1	0,0480298
2	0,0009703
3	9,801E-06
4	4,95E-08
5	1E-10
n=	5
pigreco=	0,01



È UNA DISTRIBUZIONE ASIMMETRICA NEGATIVA

Media e varianza in una distribuzione binomiale

+ Per il calcolo della media considero il tasso di difettosità e il numero di vaccini.

$$\boldsymbol{E}(\boldsymbol{x}) = \boldsymbol{\pi} \cdot \boldsymbol{n} = 0{,}01 \cdot 1.000.000 = 10000$$

Pertanto, assumendo il numero reale di vaccini di un lotto, in media ci si aspetta 10000 vaccini difettosi ogni 1.000.000(il numero è estremamente alto e i numeri da noi inseriti sono ipotetici, ottenuti da fonti non ufficiali, ma basati su stime; non vanno presi alla lettera).

+ La varianza si calcola come:

$$\boldsymbol{V}(\boldsymbol{x}) = \boldsymbol{\pi} \cdot \boldsymbol{n} \cdot (\boldsymbol{1} - \boldsymbol{\pi}) = 0{,}01 \cdot 1.000.000 \cdot 0.99$$

Fine
Vi ringraziamo per l'attenzione

Gianluca Caputo
Bernardo Raspanti