

## METODI NON PARAMETRICI PER LA VERIFICA DI IPOTESI IN INDAGINI MULTICENTRICHE

L. Antolini, M. Bolzan, L. Salmaso

### 1. INTRODUZIONE

Il presente lavoro affronta un problema di verifica di ipotesi per *pattern* di risposta multivariati e multistrato in presenza di misure ripetute e di dati mancanti nell'ambito di uno studio osservazionale sulle reazioni avverse osservate in pazienti trattati con due diverse tipologie di antidepressivo.

L'attenzione in termini metodologici è rivolta all'individuazione di una soluzione non parametrica, essendo il contesto osservazionale, per sua natura, poco adatto all'introduzione di assunti sulla struttura di dipendenza sottostante i dati.

La metodologia non parametrica proposta in letteratura da Rosenbaum (1995) per la verifica di ipotesi multivariate è realizzata con test basati sui ranghi per ipotesi alternative coerenti. Tale metodologia che include il caso multistrato, non risulta estendibile al caso di situazioni complesse, quali la presenza di *pattern* differenti tra i diversi strati e la presenza di dati mancanti. Situazioni di questo tipo hanno trovato soluzione mediante l'estensione al caso multistrato della metodologia di combinazione non parametrica di test di permutazione dipendenti (NPC) (Pesarin, 1990, 2001). La metodologia NPC consente infatti la risoluzione in ambito non parametrico di problemi complessi di verifica di ipotesi multivariate difficilmente gestibili in ambito parametrico, questo senza richiedere che la struttura di dipendenza tra le variabili venga specificata. Il tipo di soluzione che NPC permette di ottenere è, sotto condizioni piuttosto deboli, esatta, corretta, consistente ed asintoticamente coincidente con l'eventuale soluzione ottima parametrica via Neyman-Pearson in alcuni casi particolari (Pesarin, 2001). Inoltre tale metodologia anche in presenza di dati mancanti, permette di utilizzare tutte le informazioni disponibili per ogni variabile e può essere impiegata anche con variabili di risposta eterogenee nella loro tipologia e/o in numerosità superiore al numero di unità statistiche osservate. Si noti come in quest'ultimo caso non esistano soluzioni parametriche (Crowder and Hand, 1990; Diggle et al., 1996).

I vantaggi dell'estensione di NPC al caso multistrato (Arboretti et al., 2000) sono stati molteplici in ambito osservazionale. Da un lato ha trovato risposta

l'esigenza di specificare *pattern* diversificati tra gli strati, d'altro lato la possibilità di compiere delle stratificazioni (ad esempio per *propensity score*) ha permesso di realizzare il controllo di possibili fattori di confondimento. Infatti nel caso in cui i dati non costituiscono un campione casuale della popolazione, ma vengono raccolti sulla base della disponibilità delle unità o dei centri di reclutamento a partecipare allo studio, la condizione di indipendenza diventa ovviamente violata. In tali casi la condizione di scambiabilità può essere assunta qualora si proceda ad un controllo dei fattori di confondimento. Per il controllo di tali fattori, che nei *trial* clinici viene compiuto mediante randomizzazione, in caso osservazionale si ricorre a tecniche quali la post-stratificazione.

La condizione di scambiabilità tra le unità statistiche sotto l'ipotesi nulla richiesta per l'impiego dei test di permutazione, è tra le più deboli tra quelle richieste dalle procedure inferenziali statistiche. Questo aspetto privilegia ulteriormente l'applicazione dei metodi di permutazione negli studi osservazionali.

## 2. LA TECNICA DI COMBINAZIONE NON PARAMETRICA DI TEST DI PERMUTAZIONE DIPENDENTI: IL CASO MULTISTRATO CON MISURE RIPETUTE

### 2.1 Principio dei test di permutazione

L'essenza dell'inferenza condotta mediante strumenti di permutazione è riassunta nel principio di permutazione. Esso afferma che se due esperimenti a valori nel medesimo spazio campionario  $\Omega$  originano lo stesso insieme di dati osservati  $\mathbf{X}$  e sotto  $H_0$  è verificata la condizione di scambiabilità tra le unità, allora le inferenze condizionate ad  $\mathbf{X}$  ottenute usando la stessa statistica test  $T$  devono coincidere, questo indipendentemente dalle distribuzioni di probabilità sottostanti.

Il condizionamento ad  $\mathbf{X}$  rende la distribuzione di  $T$  *distribution free* e regioni di rifiuto simili nel senso di *Sheffè*.

### 2.2 La struttura dei dati

Siano  $n$  unità statistiche classificate in 2 gruppi identificati con  $A$  e  $B$ , in base alla tipologia di trattamento ricevuto ed in  $S > 1$  strati identificati con l'indice  $s=1, \dots, S$ .

Si indichino con  $n_A$  ed  $n_B$ , dove  $n=n_A+n_B$ , le numerosità dei due gruppi e con  $n_{gs}$ , dove  $s=1, \dots, S$  e  $g=A, B$ , il numero di unità del gruppo  $g$  che appartengono allo strato  $s$ .

Sia osservato un vettore costituito da  $p > 1$  variabili di risposta  $(X_1, \dots, X_i, \dots, X_p)$ , che nel caso in esame rappresentano le reazioni avverse al trattamento. Si indichi la manifestazione all'interno del generico strato  $s$  con  $(X_{s1}, \dots, X_{sp})$ .

Si consideri di avere per la singola variabile di risposta  $X_i$  un numero  $t_i$  misure ripetute, che nel caso in esame indicano la manifestazione nel tempo della medesima reazione avversa dall'inizio del trattamento. L'intero insieme di variabili osservate specificando la manifestazione all'interno del singolo strato, viene indicato con

$$\mathbf{X}_i = (X_{i1}, \dots, X_{it_i})^T, \quad \mathbf{X}_{s_i} = (X_{s_i1}, \dots, X_{s_it_i})^T,$$

Complessivamente l'insieme di variabili osservate e la relativa manifestazione all'interno del singolo strato è:

$$\mathbf{X} = (\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p)^T = (X_{11}, \dots, X_{1t_1}, \dots, X_{p1}, \dots, X_{pt_p})^T = (X_1, \dots, X_K)^T,$$

$$\mathbf{X}_s = (\mathbf{X}_{s1}, \dots, \mathbf{X}_{sp})^T = (X_{s1_1}, \dots, X_{s1_{t_1}}, \dots, X_{sp_1}, \dots, X_{sp_{t_p}})^T = (X_{s1}, \dots, X_{sK})^T,$$

dove  $K = \sum_{i=1}^p t_i$  è il numero totale di variabili osservate.

Senza creare ambiguità si indica con  $\mathbf{X}_s$  anche la matrice di dimensione  $K \cdot n_s$  dei dati osservati all'interno dello strato  $s$

$$\mathbf{X}_s = [x_{si}, i = 1, \dots, p; t = 1, \dots, t_i] = [x_{sk}, k = 1, \dots, K; s = 1, \dots, S].$$

### 2.3 Il sistema di ipotesi

La metodologia NPC applicata al caso multivariato multistrato e con misure ripetute prevede la scomposizione del problema di verifica di ipotesi  $p \cdot K$  dimensionale in quattro fasi, come segue.

1) Si realizzano  $p \cdot K$  test di permutazione unidimensionali, detti test parziali, ognuno dei quali è volto a saggiare se entro il medesimo strato vi sono possibili differenze tra i due gruppi di trattamento per la singola variabile.

2) Si realizzano  $p \cdot S$  test di permutazione multidimensionali, detti test combinati di primo ordine, ottenuti dalla combinazione non parametrica entro il medesimo strato delle misure ripetute relative alla singola variabile. Tali test sono volti a saggiare se entro lo strato vi sono possibili differenze tra i due gruppi di trattamento per ciascuna variabile vista la sua manifestazione globale in più osservazioni ripetute.

3) Si realizzano  $S$  test di permutazione multidimensionali, detti test combinati di secondo ordine, ottenuti dalla combinazione non parametrica entro il medesimo strato dei test combinati di primo ordine. Tali test sono volti a saggiare se entro lo strato vi sono possibili differenze tra i due gruppi di trattamento rispetto all'intero insieme di variabili osservate.

4) Si realizza un test di permutazione multidimensionale, detto test combinato di terzo ordine o test globale, ottenuto dalla combinazione non parametrica dei test combinati di secondo ordine relativi ai vari strati. Tale test è volto a saggiare vi sono possibili differenze tra i due gruppi di trattamento rispetto all'intero insieme di variabili osservate.

È importante precisare che la metodologia permette anche di variare l'ordine di realizzazione delle combinazioni successive, rispondendo in modo flessibile alle esigenze conoscitive del ricercatore. È possibile quindi realizzare dapprima una combinazione tra gli strati e poi una combinazione tra le variabili o viceversa come viene schematizzato nella figura 1 che, per semplicità di rappresentazione, non include la presenza di misure ripetute.

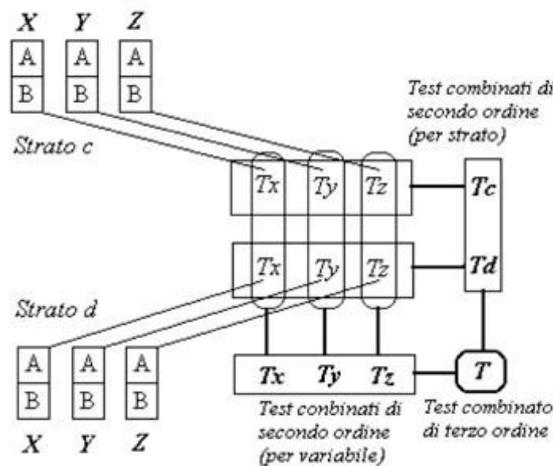


Figura 1 – La tecnica NPC in caso di stratificazione.

L'ipotesi nulla da verificare attesta l'uguaglianza in distribuzione nei due gruppi di trattamento delle  $p$  reazioni avverse osservate ripetutamente, e quindi di complessivamente di  $p \cdot K$  variabili è  $H_0 : (X_1, \dots, X_K)_A = (X_1, \dots, X_K)_B$ , dove l'uguaglianza è da intendersi in distribuzione.

Si suppone che  $H_0$  sia scomponibile nell'intersezione delle  $S$  sub-ipotesi multidimensionali di strato  $H_{0i}$ , ciascuna relativa ad uno strato

$$H_0 = \bigcap_{s=1}^S H_{0s}$$

Si suppone che le sub-ipotesi  $H_{0s}$  siano scomponibili nell'intersezione di  $p$  sub-ipotesi multidimensionali parziali relative alle singole variabili osservate

$$H_{0s} = \bigcap_{i=1}^p H_{0si}$$

Ora le sub-ipotesi  $H_{0si}$  possono essere espresse come intersezione di  $t_i$  sub-ipotesi parziali unidimensionali relative alle variabili osservate nelle varie misure ripetute, come segue

$$H_{0si} = \bigcap_{t=1}^{t_i} H_{0sit}$$

dove  $H_{0sit} : (X_{sit})_A = (X_{sit})_B$ .

Si noti che la verifica di ipotesi potrebbe riguardare un sottoinsieme proprio delle variabili osservate anche diverso da strato a strato.

La specificazione delle sub-ipotesi alternative marginali può essere in caso di variabili ordinali, anche di tipo direzionale  $H_{1sit} = (X_{sit})_A < > (X_{sit})_B$ , questo coerentemente con il tipo di effetto atteso per ogni variabile all'interno del pattern causale specificato.

La specificazione dell'ipotesi alternativa globale avviene per unioni successive. In particolare ciascuna sub-ipotesi alternativa relativa allo strato  $s$  e alla variabile  $i$ -esima è

$$H_{1s} = \bigcup_{i=1}^p H_{1si}$$

quindi l'ipotesi alternativa globale è formulata come segue

$$H_1 = \bigcup_{s=1}^S H_{1s}$$

#### 2.4 La specificazione dei test parziali

Dopo aver definito il sistema di ipotesi, si passa all'individuazione di statistiche test univariate adeguate per saggiare ciascuna sub-ipotesi. Questa operazione deve avvenire coerentemente con la tipologia della variabile ed il tipo di alternativa scelta.

I requisiti fondamentali richiesti ai test di permutazione univariati per procedere alla combinazione nonparametrica sono la significatività per valori elevati, la consistenza e la correttezza marginale, questo indipendentemente da quanto accade per le ipotesi relative agli altri aspetti marginali di interesse

$$P(T_k \geq T_{k\alpha} | \mathbf{X} | H_{1k} \cap H_k^+) \geq \alpha, \quad \alpha \in (0,1), \quad H_k^+ = \bigcup_{b=1; b \neq k} (H_{0b} \cup H_{1b})$$

Si consideri il caso di variabili di risposta binarie o continue, in presenza di dati mancanti completamente a caso. Se è verosimile supporre che i possibili

effetti del trattamento siano di tipo additivo e che la media campionaria ne sia un indicatore sensibile, un'adeguata statistica test per il confronto tra due gruppi è la seguente:

$$T_{sk} = Q_{Bsk} (v_{Bsk}/v_{Bsk})^{1/2} - Q_{Ask} (v_{Ask}/v_{Ask})^{1/2} \quad (1)$$

dove  $Q_{Bsk}$  e  $Q_{Ask}$  rappresentano i totali campionari osservati nelle  $v_{Bk}$  e  $v_{Ak}$  unità che presentano osservazione nota per la  $k$ -esima variabile, rispettivamente nei gruppi  $A$  e  $B$ .

Si noti come in assenza di dati mancanti la statistica test (1) sia permutazionalmente equivalente alla statistica

$$T_{sk} = \sum_{j=1}^{n_{sk}} X_{Askj}$$

### 2.5 Il campionamento di Monte Carlo Condizionato

La funzione di ripartizione di permutazione della singola statistica test parziale entro lo strato  $s$ , omettendo per semplicità i pedici  $s$  e  $k$ , è definita come segue

$$F_T(z | \mathbf{X}) = P(T^* \leq z | \mathbf{X}), \quad z \in \mathfrak{R} \quad (2)$$

dove  $T^*$  indica la realizzazione della restrizione della statistica  $T$  in corrispondenza di un generico elemento  $\mathbf{X}^*$  dello spazio campionario condizionato a  $\mathbf{X}$  ( $\_|\mathbf{X}$ ). Tale spazio è costituito da tutti i campioni esprimibili come permutazione dei vettori individuali dei dati osservati all'interno dello strato  $s$ .

Condizionalmente all'ipotesi nulla per l'assunta scambiabilità dei dati gli elementi di  $\_|\mathbf{X}$  sono tutti egualmente probabili, quindi la (2) diventa

$$F_T(z | \mathbf{X}) = \#(\mathbf{X}^* \in \Omega | \mathbf{X} : T(\mathbf{X}^*) \leq z) / M, \quad z \in \mathfrak{R} \quad (3)$$

dove  $M = (n_{As} + n_{Bs})!$  è la cardinalità di  $\_|\mathbf{X}$ .

L'esatta derivazione della (3), richiedendo la completa ispezione dello spazio campionario di permutazione, può risultare computazionalmente problematica anche quando l'ampiezza campionaria non è molto elevata ed il ricorso a metodi di approssimazione asintotica non risulta appropriato se la dimensione campionaria non è sufficientemente grande. Inoltre, il ricorso alla teoria asintotica risulta di difficile applicazione in presenza di dati multidimensionali.

Una soluzione a questo problema è stata individuata mediante una procedura di simulazione Monte Carlo Condizionata (CMC). Ricorrendo alla teoria del campionamento da popolazioni finite, la funzione di ripartizione di permutazione sotto l'ipotesi nulla viene stimata mediante l'estrazione di un campione casuale semplice con reintroduzione di elementi da  $\_|\mathbf{X}$ . Tale procedura permet-

te di ottenere una stima corretta e consistente delle distribuzioni di permutazione dei test e dei relativi *p-value*, questo sia per i test parziali che per i test combinati che verranno introdotti successivamente.

La tecnica CMC, omettendo per semplicità il pedice  $s$ , può essere riassunta nei passi seguenti:

1) si attribuiscono in modo casuale i vettori dei dati individuali alle unità dei due gruppi. Ripetendo questo procedimento per  $B$  volte si ottiene il campione  $\{X_r, r=1, \dots, B\}$ ;

2) viene calcolata la statistica test  $T=(T_1, \dots, T_k)$  in corrispondenza dei dati osservati  $T_0=TX$  e dei campioni generati  $\{T_r^* = T(X_r), r=1, \dots, B\}$ ;

3) si stimano i *p-value* relativi ai  $k$  test parziali entro gli strati come segue

$$\hat{\lambda}_k = \left[ 0.5 + \sum_{r=1}^B 1(T_{rk} \geq T_{0k}) \right] / (B+1)$$

Si noti che rispetto agli stimatori standard della funzione di ripartizione sono stati aggiunti rispettivamente al numeratore e al denominatore le costanti 0.5 ed 1 per ottenere stime dei *p-value* nell'intervallo aperto (0,1).

## 2.6 La combinazione non parametrica dei test parziali

L'esito dei test parziali oltre che a fornire marginalmente informazioni per le singole sub-ipotesi unidimensionali, fornisce congiuntamente informazioni per le ipotesi multidimensionali. I test parziali sono positivamente dipendenti nell'alternativa, questo in conseguenza della marginale correttezza, e possono essere combinati in test di ordine superiore. La statistica test impiegata per saggiare l'ipotesi multidimensionale è definita in termini di funzione di combinazione dei *p-value* dei test parziali

$$T_i'' = \varphi(\lambda_{i1}, \dots, \lambda_{i_i})$$

Si noti come i test parziali siano permutazionalmente equivalenti alle corrispondenti statistiche test parziali.

I requisiti che la funzione di combinazione deve soddisfare sono i seguenti:

1) non crescita in ogni argomento;

2) gli estremi superiore ed inferiore  $\phi^{max}$  e  $\phi_{min}$ , (non necessariamente finiti), vengono raggiunti quando almeno uno dei suoi argomenti tende rispettivamente ai valori 0 ed 1;

3) per ogni livello di significatività la regione di accettazione del test deve essere propriamente inclusa nell'intervallo aperto  $(\phi_{min}, \phi^{max})$ .

Queste proprietà caratterizzano una classe  $C$  di funzioni di combinazione che se impiegate con test parziali corretti e consistenti permettono di ottenere una soluzione ancora corretta e consistente.

La funzione di combinazione *omnibus* di Fisher

$$T'_i = -2 \sum_{t=1}^{t_i} \log(\lambda_{it}) \quad (4)$$

che ha un comportamento ottimale in situazioni piuttosto generali, permette anche di differenziare l'importanza dei test parziali con un sistema di pesi  $\{w_{it}, t=1, \dots, k_i\}$ , assumendo la forma seguente:

$$T'_i = \sum_{t=1}^{t_i} w_{it} \log(\lambda_{it}) \quad (5)$$

La stima dei *p-value* dei  $p$  test di combinati di primo ordine entro i singoli strati può avvenire utilizzando i risultati di simulazione condizionata descritti nella sezione 2.5 e procedendo come segue:

1) viene calcolata la statistica test  $T'$  in corrispondenza dei dati *p-value* stimati

$$T'_{0i} = \varphi(\hat{\lambda}_{i1}, \dots, \hat{\lambda}_{it_i})$$

ed in corrispondenza dei *p-value* relativi ai campioni dello spazio campionario di permutazione precedentemente generati

$$T'_{ri} = \varphi(\hat{\lambda}_{i1}^r, \dots, \hat{\lambda}_{it_i}^r)$$

dove

$$\hat{\lambda}_{it}^r = \left[ 0.5 + 1(T'_{rit} \geq T'_{oit}) + \sum_{r=1}^B 1(T'_{ri} \geq T'_{oi}) \right] / (B+1);$$

2) si stimano i *p-value* relativi ai  $p$  test parziali (quindi globalmente rispetto alle misure ripetute) entro gli strati

$$\hat{\lambda}_i = \left[ 0.5 + \sum_{r=1}^B 1(T'_{ri} \geq T'_{oi}) \right] / (B+1) . \quad (6)$$

La stima dei *p-value* degli  $S$  test combinati di secondo ordine e del test globale avviene ancora utilizzando i risultati di simulazione condizionata presentati nella sezione 2.5 e procedendo in modo analogo a quanto appena descritto.

## 3. I RISULTATI DELL'APPLICAZIONE

Nell'ambito di uno studio multicentrico nazionale sulle reazioni avverse al trattamento e alla sospensione degli psicofarmaci coordinato dall'Università "Federico II" di Napoli e dall'Istituto Superiore di Sanità, è nata l'esigenza di verificare l'ipotesi multivariata che attesta l'uguaglianza dell'insorgenza di reazioni avverse in corrispondenza di due diverse tipologie di trattamento.

Le variabili aleatorie osservate sono di tipo binario (indicando presenza/assenza della reazione avversa) e presentano valori mancanti. Le reazioni avverse osservate sono: ipotensione secchezza delle fauci, sedazione, stipsi, sudorazione, tachicardia, tremore. Per ciascuna si dispone di tre misure ripetute.

Il tipo di alternativa specificata per tutte le reazioni e per tutti gli istanti di osservazione è di tipo direzionale, attestando che chi è sottoposto al trattamento *A* è più soggetto alla manifestazione di reazioni avverse rispetto a chi è sottoposto al trattamento *B*. Per eliminare l'effetto di possibili fattori di confondimento è stata compiuta una post-stratificazione come viene indicato nella Tavola 1.

Per la realizzazione dei test marginali è stata impiegata la statistica (1).

Per procedere alla combinazione dei test marginali entro il singolo strato ed entro la stessa reazione avversa osservata nelle tre occasioni di rilevazione, è stato usato il seguente sistema di pesi crescente  $w_1=1$ ,  $w_2=4$ ,  $w_3=9$  ed è stata impiegata la funzione di combinazione di Fisher (5).

Per procedere ai due livelli successivi di combinazione è stata usata ancora la funzione di combinazione di Fisher (4).

I *p-value* ottenuti dalla combinazione successiva dei 63 test parziali, rappresentati nella Tabella 2, permettono di evidenziare le reazioni avverse che hanno un peso preponderante nel determinare la forte significatività del *p-value* globale.

TAVOLA 1

*La dimensione campionaria*

Strato	Tratt. A	Tratt. B	ns
1	31	51	82
2	19	56	75
3	12	33	45
ng	62	140	202

TAVOLA 2

*I livelli di significatività stimati*

Reazione avversa	Strato			Comb. per variabili
	1	2	3	
Ipot.enasione	0.6256	0.2304	0.0659	0.0776
Secchezza fauci	0.0001	0.0001	0.0138	0.0001
Sedazione	0.4485	0.9119	0.2143	0.5187
Stipsi	0.0059	0.0001	0.002	0.0001
Sudorazione	0.0041	0.1586	0.1867	0.0058
Tachicardia	0.5287	0.4223	0.1413	0.2726
Tremore	0.0867	0.0478	0.2695	0.0028
Comb. per strato	0.0002	0.0005	0.0002	0.0001

Per l'implementazione della metodologia NPC si è utilizzato il pacchetto software NPC Test<sup>©</sup>2.0. Questo strumento permette di effettuare verifiche di ipotesi multivariate e multistrato nel caso di  $c \geq 2$  campioni, anche in presenza di variabili categoriali ordinali o nominali, includendo il caso di dati mancanti e la presenza di alternative ristrette. Per maggiori dettagli su NPC Test<sup>©</sup>2.0 si rinvia al sito Web: [www.methodologica.it](http://www.methodologica.it).

#### 4. CONCLUSIONI

L'applicazione della tecnica NPC in ambito osservazionale ha permesso di soddisfare esigenze concrete di ricerca nella valutazione di diverse strategie terapeutiche, permettendoci di realizzare una verifica di ipotesi multivariata e multistrato in ambito in presenza di: fattori di confondimento, misure ripetute e di dati mancanti. La struttura dipendenza sottostante le variabili è stata trattata non parametricamente, questo ci ha permesso di tenerne conto senza richiederne la specificazione.

*Dipartimento di Scienze statistiche  
Università degli Studi di Padova*

LAURA ANTOLINI  
MARIO BOLZAN  
LUIGI SALMASO

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- R. ARBORETTI, F. PESARIN, M.ROMERO, L. SALMASO (2000) *Il progetto SETIG e la valutazione comparativa delle strategie terapeutiche: metodologia statistica ed applicazione*, Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 14, pp. 27-36.
- M.J CROWDER, D.J. HAND (1990) *Analysis of Repeated Measures*, Chapman and Hall, London.
- P.J. DIGGLE, K.Y.LIANG, S.L. ZEGER (1996) *Analysis of Longitudinal Data*, Oxford Science Publications, Oxford.
- F. PESARIN, (1990) *On nonparametric combination method for dependent permutation test with applications*, Psychotherapy and Psychosomatics, 54, pp. 172-179.
- F. PESARIN, (1992) *A resampling procedure for nonparametric combination of several dependent tests*, Journal of Italian Statistical Society, 1, pp. 87-101.
- F. PESARIN (2001) *Multivariate Permutation Tests with Applications to Biostatistics*, Wiley, Chichester.
- P.R. ROSENBAUM (1995) *Observational Studies*, Springer-Verlag, New York.

#### RIASSUNTO

##### *Metodi non parametrici per la verifica di ipotesi in indagini multicentriche*

In questo articolo viene presentata un'applicazione della metodologia di combinazione non parametrica di test di permutazione dipendenti (NPC) (Pesarin, 1990, 2001) ad un problema epidemiologico che richiede l'impiego di un test multivariato. I dati analizzati provengono da uno studio osservazionale multicentrico sulle reazioni avverse a

diverse categorie di trattamenti farmacologici antidepressivi. La metodologia NPC permette di risolvere complessi problemi multidimensionali e multistrato anche in quei casi dove il numero di variabili è superiore alla dimensione campionaria, quindi in assenza di gradi di libertà (si vedano Crowder & Hand, 1990; Diggle et al., 1996), ed in presenza di dati mancanti. Sotto ipotesi non restrittive la metodologia NPC permette di ottenere una soluzione esatta, corretta e consistente ed asintoticamente equivalente alla soluzione ottima nel caso in cui quest'ultima esista (Pesarin, 2001).

Una caratteristica interessante di NPC è che non richiede la specificazione della struttura di dipendenza sottostante le variabili. Una concisa descrizione di NPC, con l'estensione sia al caso di misure ripetute che al caso di stratificazione, ed i risultati di una applicazione pratica vengono presentati.

## SUMMARY

### *Nonparametric methods for hypotheses testing in multicentric studies*

This paper deals with an application of the nonparametric combination methodology of dependent permutation tests (NPC) (Pesarin, 1990, 2001) to an epidemiological multivariate testing problem. The data analysed come from an observational multicentric study on adverse events related to two different categories of anti-depressive pharmacological treatments. The NPC methodology allows the resolution of complex multidimensional and multistrata testing problems also when the number of variables is greater than the number of observations, i.e. in cases where there are no degrees of freedom (see also Crowder & Hand, 1990; Diggle et al., 1996), and in presence of missing data. Under rather mild conditions the NPC methodology allows to obtain an exact, unbiased and consistent solution and asymptotically equivalent to the optimal parametric solution when the latter exists (Pesarin, 2001).

An interesting feature of NPC is that it does not require to model the dependence structure underlying variables. A brief description of the NPC with extension to the case of both repeated measurements and stratified samples and the results of the testing problem are presented.