

TITOLO:

**RUOLO DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA IN REAL-LIFE NEL
MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA NEI PAZIENTI CON MIELOMA
MULTIPLO SOTTOPOSTI A TERAPIA DI PRIMA O SECONDA LINEA**

Introduzione

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia ematologica caratterizzata dalla proliferazione e dall'accumulo di un clone plasmacellulare maligno a livello midollare o, più raramente, nei tessuti extramidollari. L'infiltrato plasmacellulare a livello del midollo osseo tende ad aumentare progressivamente dallo stadio di gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), a quello di Mieloma Multiplo Asintomatico (o *Smouldering*)^{1,2}, fino allo stadio di Mieloma Multiplo Attivo, che necessita di trattamento immediato³⁻⁵.

Negli ultimi 20 anni, la storia naturale del MM ha subito un profondo cambiamento grazie all'introduzione di numerose nuove classi di farmaci sempre più potenti e con meccanismi d'azione sempre più mirati. Questa vera e propria rivoluzione ha permesso di aumentare in modo significativo l'aspettativa di vita dei pazienti. In considerazione della loro efficacia, sono state create numerose combinazioni tra tali farmaci, determinando un drammatico miglioramento del *rate* di risposte alle terapie e della loro profondità, fino a portare all'ottenimento di una negatività della malattia minima residua (MRD) a livello del midollo osseo, valutato con aspirato "single site" testato con *next generation flow cytometry* o tecniche di sequenziamento (*next generation sequencing*), e a livello osseo o extramidollare, valutato con la diagnostica per immagini. Attualmente, la determinazione di una negatività della MRD dentro e fuori dal midollo è considerata il più potente predittore di un *outcome* favorevole a lungo termine, e probabilmente in un prossimo futuro sarà fondamentale nel guidare le scelte terapeutiche⁶.

Sulla base di questo, attualmente sono in corso numerosi studi sperimentali nei quali viene eseguito un monitoraggio seriato della MRD mediante aspirato midollare in corso di terapia e nelle successive fasi di *follow-up*, e in alcuni di questi studi il percorso terapeutico viene definito sulla base del risultato di tale analisi. Nonostante la nota importanza di questo tipo di valutazione, attualmente tale metodica viene ancora scarsamente utilizzata nella pratica clinica al di fuori dei protocolli sperimentali e i *timepoints* nei quali valutare la MRD risultano ancora scarsamente standardizzati.

Progetto ed obiettivi

Nonostante la ricerca della MRD a livello midollare sia ancora scarsamente utilizzata nella pratica clinica, all'interno del laboratorio di biologia molecolare dell'Istituto di Ematologia "L. A. Seràgnoli" dell'IRCCS AOU di Bologna questa valutazione viene eseguita da diversi anni utilizzando metodiche di *next generation sequencing* (NGS). Tuttavia, l'effettiva fattibilità su larga scala, il suo ruolo nella *real-life* e i *timepoints* ai quali sia più indicato eseguire tale monitoraggio al momento non sono ancora perfettamente noti.

Pertanto, gli obiettivi del presente progetto sono i seguenti:

- verificare la fattibilità di un monitoraggio seriato della MRD all'interno del midollo osseo con metodiche di NGS mediante aspirati midollari eseguiti in determinati *timepoints* prestabiliti in pazienti con MM attivo sottoposti a terapia di prima o di seconda linea;
- valutare il *rate* di negatività della MRD ai differenti *timepoints*;
- valutare l'impatto della MRD sull'*outcome* dei pazienti correlando i dati biologici con i dati clinici di ogni paziente sottoposto a monitoraggio;
- valutare la correlazione tra MRD a livello midollare e MRD a livello osseo o extramidollare valutata mediante PET-CT con FDG.
- verificare l'andamento della MRD nelle fasi di mantenimento o di follow-up libero da terapia ed individuare eventuali segnali che possano predire la progressione di malattia, come una MRD positività dopo un precedente riscontro di MRD negativa a uno o più *timepoints*.

Sulla base di ciò, tale studio intende portare avanti una raccolta retrospettiva di dati clinici e biologici di pazienti affetti da MM attivo e sottoposti a terapia di prima e seconda linea nell'IRCCS AOU di Bologna, Istituto di Ematologia "L. A. Seràgnoli" al di fuori dei protocolli sperimentali, a partire dal 01/01/2019, e che hanno eseguito aspirato midollare in corso di terapia o nelle successive fasi di follow-up. Inoltre, i pazienti che riceveranno una nuova diagnosi di MM e che inizieranno un trattamento di prima linea, o i pazienti che inizieranno una terapia di seconda linea, se ritenuti idonei, verranno sottoposti in modo prospettico a monitoraggio seriato della MRD mediante aspirato midollare a determinati *timepoints*.

Fasi del progetto:

1) Raccolta dei dati biologici:

- Raccolta e analisi dei dati biologici relativi ai pazienti con MM già sottoposti a trattamento a partire dal 01/01/2019 e che hanno già eseguito un monitoraggio mediante aspirato midollare
- Raccolta e analisi dei campioni biologici dei pazienti che riceveranno una nuova diagnosi di MM con necessità di iniziare un trattamento. Per i pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo (ASCT) i *timepoints* saranno: al termine dell'induzione, prima dell'inizio del mantenimento, e successivamente ogni anno fino alla progressione di malattia. Per i pazienti non sottoposti a ASCT, l'aspirato midollare verrà eseguito ogni 12 mesi fino alla progressione di malattia.
- Raccolta e analisi dei campioni biologici dei pazienti che dovranno iniziare un trattamento di seconda linea. La valutazione della MRD sarà a cadenza annuale dall'inizio del trattamento, fino a progressione di malattia.

2) Raccolta dei dati clinici:

Verrà redatto un database clinico riassuntivo dei principali parametri descrittivi ematologici relativi alla diagnosi di MM e dei dati relativi al trattamento ricevuto dai pazienti. Per i

pazienti che inizieranno un trattamento di seconda linea, verranno inclusi i dati relativi alla terapia ricevuta in prima linea.

Durante il decorso della malattia sarà valutato il ruolo del monitoraggio mediante aspirato midollare in questo setting di pazienti trattati al di fuori dei protocolli sperimentali, correlando i dati biologici con i dati clinici. Verranno descritte le modalità di riduzione della taglia di malattia fino a livelli minimi residui durante il trattamento, la dinamica delle fluttuazioni della malattia durante la terapia di mantenimento, la dinamica dell'incremento della quota di malattia nelle fasi precedenti o durante l'eventuale recidiva della malattia.

TITLE:

ROLE OF THE MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN REAL-LIFE MONITORING OF RESPONSE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS MULTIPLE MYELOMA UNDERGOING FIRST OR SECOND LINE THERAPY

Introduction

Multiple Myeloma (MM) is a hematological disease characterized by the proliferation and accumulation of malignant plasmacells in the bone marrow or, more rarely, in extramedullary tissues. The plasmacellular infiltrate in the bone marrow tends to increase progressively from the stage of monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS), to that of asymptomatic multiple myeloma (or smouldering)^{1,2}, up to the stage of active multiple myeloma, requiring immediate treatment³⁻⁵. Over the last 20 years, the natural history of MM has undergone a profound change with the introduction of numerous new classes of increasingly potent drugs with more and more targeted mechanisms of action. This revolution has significantly increased the life expectancy of patients. Due to their effectiveness, numerous combinations of these drugs have been created, resulting in a dramatic improvement in the rate of response to therapies and their depth, leading to the achievement of a minimal residual disease negativity (MRD) in the bone marrow, evaluated with "single site" aspiration tested with next generation flow cytometry or next generation sequencing, and at the level of bone or extramedullary, evaluated with diagnostic imaging. Currently, the determination of MRD negativity in and out of the bone marrow is considered the most powerful predictor of a long-term favorable outcome and will probably be crucial in guiding therapeutic choices in the near future. Based on this, there are currently several experimental studies in which a serial monitoring of MRD is performed by bone marrow aspiration during the course of therapy and in the subsequent follow-up, and in some of these studies the therapeutic path is defined on the basis of the result of such analysis. Despite the known importance of this evaluation, currently this method is still poorly used in clinical practice outside experimental protocols and the timepoints at which to evaluate MRD are still poorly standardized.

Project and objectives

Although the research of MRD in the bone marrow is still poorly used in clinical practice, within the laboratory of molecular biology of the Institute of Hematology "L. A. Seràgnoli" of the IRCCS AOU in Bologna this technique has been carried out for several years using next generation sequencing (NGS) methods. However, the actual large-scale feasibility, its role in real-life and the appropriate timepoints for monitoring are not yet fully known.

The objectives of this project are:

- To verify the feasibility of a serial monitoring of MRD within bone marrow with NGS methods performing bone marrow aspirate at certain pre-established timepoints in patients with active MM undergoing first or second line therapy;
- To assess the MRD negativity rate at different timepoints;
- To assess the impact of MRD on patient outcomes by correlating biological data with

clinical data for each monitored patient;

- To assess the correlation between MRD in the bone marrow and MRD at skeletal or extramedullary level assessed by FDG PET-CT.
- To check the MRD fluctuations during the maintenance period or in the follow-up phase and to identify any signs that may predict the progression of disease, such as a positive MRD after a previous negative MRD at one or more timepoints.

Based on this, the present project intends to carry out a retrospective collection of clinical and biological data of patients affected by active MM and undergoing first or second line of therapy in the IRCCS AOU of Bologna, Institute of Hematology "L. A. Seràgnoli" outside the experimental protocols, from 01/01/2019, and who have performed medullary aspiration during the treatment or in the subsequent follow-up phase. In addition, patients who will receive a new diagnosis of MM and start first-line of therapy, or patients who will start second-line of therapy, if deemed suitable, perform serial monitoring of MRD by medullary aspiration at certain timepoints.

Project phases:

1) Biological data collection:

- Collection and analysis of biological data concerning MM patients already who have already received treatment as of 01/01/2019 and who have already performed a monitoring by medullary aspiration
- Collection and analysis of biological samples from patients who will receive a new diagnosis of MM with the need to start treatment. For patients undergoing autologous bone marrow transplantation (ASCT), the timepoints will be: at the end of induction, before the start of maintenance, and then every year until disease progression. For patients not undergoing ASCT, the medullary aspirate will be performed every 12 months until disease progression.
- Collection and analysis of biological samples from patients who will be starting second-line treatment. The MRD will be assessed every 12 months from the start of treatment until disease progression.

2) Clinical data collection:

A clinical database will be compiled summarizing the main descriptive haematological parameters related to the diagnosis of MM and data regarding the treatment received by patients. For those who will start second-line treatment, data about first-line therapy will be included.

During the course of the disease, the role of MRD monitoring by bone marrow aspiration in this setting of patients treated outside the experimental protocols will be evaluated, correlating biological data with clinical data. The way of reducing disease size to minimum residual levels during treatment, the dynamics of disease fluctuations during maintenance therapy and the dynamics of the increase in the proportion of disease in the phases preceding or during any recurrence of disease will be described.

Bibliografia:

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412. doi:10.1182/blood-2008-12-194241
3. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2011;471(7339):467-472. doi:10.1038/nature09837
4. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):335-348. doi:10.1038/nrc3257
5. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2582-2590. doi:10.1056/NEJMoa070389
6. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* (2020) 4 (23): 5988–5999.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Elena Zamagni		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			
	ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)	INDICE UNICO	<i>Punti</i>
3 lavori in extenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Zamagni E, Nanni C, Dozza L, Carlier T, Bailly C, Tacchetti P, Versari A, Chauvie S, Gallamini A, Gamberi B, Caillot D, Patriarca F, Macro M, Boccadoro M, Garderet L, Barbato S, Fanti S, Perrot A, Gay F, Sonneveld P, Karlin L, Cavo M, Bodet-Milin C, Moreau P, Kraeber-Bodéré F. Standardization of ¹⁸ F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021 Jan 10;39(2):116-125. doi: 10.1200/JCO.20.00386. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151787.	1.00	
	Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J,	1.00	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	<p>Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288</p>		
	<p>Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, Offidani M, Zamagni E, Ledda A, Grasso M, Ballanti S, Spadano A, Cea M, Patriarca F, D'Agostino M, Capra A, Giuliani N, de Fabritiis P, Aquino S, Palmas A, Gamberi B, Zambello R, Petrucci MT, Corradini P, Cavo M, Boccadoro M. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1705-1720. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00535-0. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774221.</p>	1.00	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Totale		
DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO		
Tipologia (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS)	Titolo	Punti
Congressi nazionali	Relatrice in numerosi congressi nazionali sul Mieloma Multiplo presentando comunicazioni selezionate nel periodo 2020-2024	
Congressi internazionali	Partecipazione a numerosi congressi internazionali sul Mieloma Multiplo nel periodo 2020-2024 (Es. ASH, IMS, EHA, IMW, COMY, ASCO, EMN)	
Corsi/eventi accreditati ECM	Partecipazione a numerosi corsi di formazione ed eventi accreditati ECM, in qualità di relatore e uditore nel periodo 2020-2024	
Varie (seminari, simposia, workshop, expert commentaries, etc..)	Relatrice in numerosissimi Simposia, Masterclasses, Meeting scientifici, seminari scientifici, stages, Educational, tavole rotonde (a livello nazionale e internazionale) nel periodo 2020-2024	
Totale		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Elena Zamagni
	Paola Tacchetti
	Vittorio Stefoni



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	Fausto Castagnetti
--	--------------------

TITOLO DEL PROGETTO			
RUOLO DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA IN REAL-LIFE NEL MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO SOTTOPOSTI A TERAPIA DI PRIMA O SECONDA LINEA			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE			
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Multidisciplinare		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>
(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista			
<u>Obiettivi:</u>			
<ul style="list-style-type: none">- verificare la fattibilità di un monitoraggio seriato della MRD all'interno del midollo osseo con metodiche di NGS mediante aspirati midollari eseguiti in determinati <i>timepoints</i> prestabiliti in pazienti con MM attivo sottoposti a terapia di prima o di seconda linea;- valutare il <i>rate</i> di negatività della MRD ai differenti <i>timepoints</i>;- valutare l'impatto della MRD sull'<i>outcome</i> dei pazienti correlando i dati biologici con i dati clinici di ogni paziente sottoposto a monitoraggio;- valutare la correlazione tra MRD a livello midollare e MRD a livello osseo o extramidollare valutata mediante PET-CT con FDG.- verificare l'andamento della MRD nelle fasi di mantenimento o di follow-up libero da terapia ed individuare eventuali segnali che possano predire la progressione di malattia, come una MRD positività dopo un precedente riscontro di MRD negativa a uno o più <i>timepoints</i>.			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Materiali e Metodi:

Verrà eseguita una raccolta retrospettiva di dati clinici e biologici di pazienti affetti da MM attivo e sottoposti a terapia di prima e seconda linea nell'IRCCS AOU di Bologna, Istituto di Ematologia "L. A. Seràgnoli" al di fuori dei protocolli sperimentali, a partire dal 01/01/2019, e che hanno eseguito aspirato midollare in corso di terapia o nelle successive fasi di follow-up. Inoltre, i pazienti che riceveranno una nuova diagnosi di MM e che inizieranno un trattamento di prima linea, o i pazienti che inizieranno una terapia di seconda linea, se ritenuti idonei, verranno sottoposti in modo prospettico a monitoraggio seriato della MRD mediante aspirato midollare a determinati *timepoints*

Risultati attesi:

Durante il decorso della malattia sarà valutato il ruolo del monitoraggio mediante aspirato midollare in questo setting di pazienti trattati al di fuori dei protocolli sperimentali, correlando i dati biologici con i dati clinici. Verranno descritte le modalità di riduzione della taglia di malattia fino a livelli minimi residui durante il trattamento, la dinamica delle fluttuazioni della malattia durante la terapia di mantenimento, la dinamica dell'incremento della quota di malattia nelle fasi precedenti o durante l'eventuale recidiva della malattia.

Attività formativa e di ricerca:

Partecipazione a congressi e meeting di livello nazionale ed internazionale inerenti alle tematiche di studio; partecipazione a *investigator meeting* e *advisory board* con condivisione delle problematiche e delle linee di potenziale sviluppo dei farmaci con esperti.

L'assegnista si occuperà in prima persona del progetto di ricerca, comprendente la raccolta dati con creazione di database dedicati, il *data cleaning* e la successiva loro analisi ed interpretazione. Inoltre, parteciperà a studi clinici *investigator-initiated* o *company-sponsored* condotti al Centro. Coordinerà le attività del Centro relative alla partecipazione a registri di patologia nazionali ed internazionali.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNIATA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

Punti



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Le attività dell'assegnista riguardano:

1) Raccolta dei dati biologici:

- Raccolta e analisi dei dati biologici relativi ai pazienti con MM già sottoposti a trattamento a partire dal 01/01/2019 e che hanno già eseguito un monitoraggio mediante aspirato midollare
- Raccolta e analisi dei campioni biologici dei pazienti che riceveranno una nuova diagnosi di MM con necessità di iniziare un trattamento. Per i pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo (ASCT) i *timepoints* saranno: al termine dell'induzione, prima dell'inizio del mantenimento, e successivamente ogni anno fino alla progressione di malattia. Per i pazienti non sottoposti a ASCT, l'aspirato midollare verrà eseguito ogni 12 mesi fino alla progressione di malattia.
- Raccolta e analisi dei campioni biologici dei pazienti che dovranno iniziare un trattamento di seconda linea. La valutazione della MRD sarà a cadenza annuale dall'inizio del trattamento, fino a progressione di malattia.

2) Raccolta dei dati clinici:

Verrà redatto un database clinico riassuntivo dei principali parametri descrittivi ematologici relativi alla diagnosi di MM e dei dati relativi al trattamento ricevuto dai pazienti. Per i pazienti che inizieranno un trattamento di seconda linea, verranno inclusi i dati relativi alla terapia ricevuta in prima linea.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA
18
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ
UOC Ematologia, Pad. 8 IRCCS AOUBO

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.