

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本サルコーマ治療研究学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	レゴラフェニブ
	販売名	スチバーガ錠 40mg
	会社名	バイエル薬品
	国内関連学会	日本整形外科学会、日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 骨肉腫の治療を実施する医師の多くが所属しているため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	転移・再発・難治性骨肉腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	「用法及び用量」 通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載する。)</p>	<p>日本整形外科学会が実施した全国骨腫瘍登録(平成29年度)¹⁾によれば、平成29年度の骨腫瘍の新規登録数は4,800例、そのうち悪性骨腫瘍は604例であった。</p> <p>骨肉腫は悪性骨腫瘍のなかで最も頻度が高いとはいえ、平成29年度では186例、平成18年～29年度の累積登録数も2,196例にとどまる。内訳は20歳未満が約45%を占め、20～39歳が約22%、40～59歳が約15%、60歳以上が約18%と報告されている。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>「効能又は効果」</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○ がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 ○ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 <p>「用法及び用量」</p> <p>通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>全国骨腫瘍登録における悪性骨腫瘍の統計によれば、TNM分類(AJCC staging 第7版)におけるIVA期、IVB期に相当する骨腫瘍の5年疾患特異的生存率はそれぞれ28.6%、8.6%²⁾であり、予後不良な疾患群である。</p> <p>更に、初回治療に不応な転移・再発・難治性骨肉腫症例では標準治療は存在せず、致死的な疾患に該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>切除不能、もしくは転移を有する骨肉腫症例において、初回化学療法として高用量メソトレキセート療法、イホスファミド療法、ドキソルビシン+シスプラチン療法などが行われている。しかしなが</p>

	<p>ら、これらの治療に不応となった症例に対する二次治療や、術前・術後に化学療法を施行した後に再発・遠隔転移を生じた症例では、標準的な化学療法は存在せず、化学療法そのものの意義も不透明であった。</p> <p>レゴラフェニブは、転移・再発・難治性骨肉腫患者に対する2つのプラセボ対象二重盲検ランダム化第II相試験において、プラセボ群と比較し有意に無増悪生存期間の延長を示した^{3,4)}。</p> <p>これらの結果を受け、レゴラフェニブは転移・再発・難治性骨肉腫に対して、米国の診療ガイドラインである NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン (version 1. 2021)⁵⁾ にてエビデンス及びコンセンサス Category 1、欧州の診療ガイドラインである ESMO (European Society of Medical Oncology) ガイドライン (2018)⁶⁾ にてエビデンスレベル II、推奨度 B とされており、医療上の有用性は高いと考えられる。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>		
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
	<p>効能・効果</p>		
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>			
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>	
<p>効能・効果</p>			
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>			
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>	

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
	豪州	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライン名	「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : Bone cancer Version 1. 2021」 ⁵⁾	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	下記疾患の二次治療 転移・再発・難治性骨肉腫 （NCCN Categories of Evidence and Consensus; Category 1）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	
		ガイドラインの根拠論文	Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019;37(16):1424-1431 ³⁾	
		備考		
	英国	ガイドライン名	Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ⁶⁾	
		効能・効果	下記疾患の二次治療	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	転移・再発・難治性骨肉腫 [Levels of evidence and grades of recommendation; II,B]
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
		ガイドラインの根拠論文	Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):120-133 ⁴⁾ Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11504 ⁷⁾
		備考	
独国	ガイドライン名		Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ⁶⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		下記疾患の二次治療 転移・再発・難治性骨肉腫 [Levels of evidence and grades of recommendation; II,B]
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
	ガイドラインの根拠論文		Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):120-133 ⁴⁾ Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of

		regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11504 ⁷⁾
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ⁶⁾
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	下記疾患の二次治療 転移・再発・難治性骨肉腫 [Levels of evidence and grades of recommendation; II,B]
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mg を食後に3週間連日経口投与し、その後1週間 休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り 返す。
	ガイドライン の根拠論文	Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):120-133 ⁴⁾ Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11504 ⁷⁾
	備考	
加国	ガイドライ ン名	なし
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	

		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMedにて Regorafenib×Sarcoma×Treatmentにて検索した。2020年8月までに71論文が検索された。

<海外における臨床試験等>

1) <海外における臨床試験等>

(1) Davis LE, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma.

J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1424-1431³⁾

前治療歴のある、測定可能病変を有する10歳以上の進行・転移性骨肉腫患者を対象としたプラセボ対象二重盲検ランダム化第II相試験（SARC024）が行われた。統計解析は無増悪生存期間中央値で3か月の差を見込み、90%の検出力で検討、48例を予定登録数とした。

2014年9月から2018年5月まで、12施設から42例が登録された。患者はレゴラフェニブ群（160mgを3週間連日経口投与、その後1週間休薬。これを1サイクルとし、投与継続）とプラセボ群に1:1で割り付けされた。腫瘍が増大した場合はクロスオーバーが許容された。

主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE version 4.03）の事象、治療効果判定ガイドライン（Response evaluation criteria in solid tumors; RECIST）version 1.1に基づく奏効率などとされた。

患者背景は年齢中央値が37歳（18-76歳）、平均して2、3つの前治療を有していた。レゴラフェニブ群に22例、プラセボ群に20例が割り付けされ、無増

悪生存期間中央値は、レゴラフェニブ群で3.6か月（95%信頼区間 2.0-7.6か月）、プラセボ群で1.7か月（95%信頼区間 1.2-1.8か月）であり、有意差をもって無増悪生存期間の延長を示した（ハザード比 0.42、95%信頼区間 0.21-0.85、 $p=0.017$ ）。

副次評価項目である有害事象では、レゴラフェニブ群はプラセボ群と比較し頻度が高く、Grade 3以上の有害事象が14例（64%）で認められた（プラセボ群45%）。特に重篤なものとして腸穿孔が1例認められた（Grade 4）。その他の内訳は高血圧3例（14%）、皮疹2例（9%）、血小板減少2例（9%）、低リン血症2例（9%）、気胸1例（5%）、手足症候群1例（5%）、下痢1例（5%）であった。治療関連死は両群で認められなかった。奏効率はレゴラフェニブ群22例中3例（13.6%）で部分奏功を示したが、プラセボ群では認められなかった。投与量に関する記載では、レゴラフェニブ群において12例（55%）で減量され、160mgで投与可能であったサイクル中央値は2サイクル、全体の投与量の中央値は120mgであった。

この試験は下記のREGOBONE試験の結果⁴⁾を受けて、42例の登録及び31例の無増悪生存期間イベントをもって早期終了となった。

多くの症例で減量がなされたが、忍容性は確保されており、レゴラフェニブは有効な薬剤と結論づけられた。

(2) Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study.

Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):120-133⁴⁾

進行・転移性骨肉腫及びその他の骨悪性腫瘍（Ewing肉腫、軟骨肉腫、脊索腫）に対するレゴラフェニブの効果及び安全性を評価する試験が行われた（REGOBONE試験）。本論文は骨肉腫コホートに関する結果報告である。

病理診断にて骨肉腫と診断された、過去に化学療法治療歴のある Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0または1、10歳以上の進行・転移性骨肉腫患者を対象としたプラセボ対象二重盲検ランダム化第II相試験の報告である。主要評価項目は8週の時点での無増悪生存割合、副次評価項目は無増悪生存期間、奏効率などとされた。

2014年10月から2017年4月まで、フランス国内13施設から43例が登録された。患者はレゴラフェニブ群（160mgを3週間連日経口投与、その後1週間休薬。これを1サイクルとし、投与継続）とプラセボ群に2:1で割り付けされた。腫瘍が増大した場合はクロスオーバーが許容された。予定された治療薬を少なくとも1回は投与された全ての患者で安全性が評価され、効果に関してはプロトコル逸脱5例を除いた38例で解析が行われた。

患者背景は年齢中央値が32歳（21-50歳）、レゴラフェニブ群26例、プラセボ群12例で評価された。主要評価項目である8週の時点での無増悪生存割合

は、レゴラフェニブ群で 26 例中 17 例（65%；片側検定 95%信頼区間 47%）であり、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象はレゴラフェニブ群において 26 例中 7 例（24%）で認められた。主な Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（レゴラフェニブ群；24%、プラセボ群；0%）、手足症候群（レゴラフェニブ群；10%、プラセボ群；0%）、疲労（レゴラフェニブ群；10%、プラセボ群；3%）、低リン血症（レゴラフェニブ群；10%、プラセボ群；0%）、胸痛（レゴラフェニブ群；10%、プラセボ群；0%）であった。治療関連死は認めなかった。

レゴラフェニブは一般的な化学療法に不応となった進行性・転移骨肉腫に対して有効な薬剤と結論づけられた。

<日本における臨床試験等* >

国内での臨床試験は未実施である。

*ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Tian Z, et al. Receptor tyrosine kinases in osteosarcoma treatment: Which is the key target?

Front Oncol. 2020 Aug;28(10):1642⁸⁾

本レビューにおいて、骨肉腫に対する有望な受容体チロシンキナーゼ阻害薬として、VEGFR、RET を含む阻害薬が記載されている。レゴラフェニブは有望薬剤の一つとして列記されており、SARC024 試験、REGOBONE 試験において、主要評価項目を満たしたことから、有効性及び安全性が示されている薬剤と記載されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

1) Up To Date[®] (www.uptodate.com)⁹⁾

Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma

完全切除不能な再発骨肉腫患者に対する治療において、術前あるいは術後補助療法として標準的な化学療法を受けた場合の救援化学療法は確立していないが、探索的アプローチとして分子標的薬が挙げられている。血管内皮成長因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR) チロシンキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ、レゴラフェニブが記載されており、上述の SARC024 試験、REGOBONE 試験の結果をもとに、VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬は進行した骨肉腫患者に対しての効果を示したと記載されている。

<日本における教科書等 >

1) 記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 米国の診療ガイドラインである「NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : Bone cancer Version 1. 2021」⁵⁾において、再発・治療不応・転移性骨肉腫の二次化学療法の推奨選択肢として、高用量イホスファミド±エトポシド (エビデンス及びコンセンサス Category 記載なし)、分子標的薬として、レゴラフェニブ (エビデンス及びコンセンサス Category 1) 及びソラフェニブ (エビデンス及びコンセンサス Category 記載なし) が挙げられており、レゴラフェニブが最も高い推奨度で記載されている。

2) 欧州における診療ガイドライン「Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018)」⁶⁾において、再発骨肉腫の二次化学療法の選択肢として、イホスファミドもしくはシクロフォスファミド±エトポシドもしくはカルボプラチン [エビデンスレベル III、推奨度 B]、塩酸ゲムシタビン+ドセタキセル [エビデンスレベル IV、推奨度 C] といった殺細胞性抗悪性腫瘍薬に加え、分子標的薬として、ソラフェニブ [エビデンスレベル III、推奨度 B]、レゴラフェニブ [エビデンスレベル II、推奨度 B] が挙げられており、レゴラフェニブが最も高いエビデンスレベル、推奨度で記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) がん診療ガイドライン骨軟部腫瘍 記載なし

2020年12月時点で記載はないが、ガイドライン改訂に際し、今後の治療開発が期待される薬剤の一つとして記載される予定である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 転移・再発・難治性骨肉腫

＜要望用法・用量について＞

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 骨肉腫は初回治療後において、限局例で約 30%、転移性病変を有する症例で約 80%が再発する⁵⁾。そのような症例に対する標準治療は存在せず、予後も悪いことが知られている。これまで、化学療法そのものの意義も不透明であったが、レゴラフェニブは、転移・再発・難治性骨肉腫患者に対する 2 つのプラセボ対象二重盲検ランダム化第 II 相試験において、プラセボ群と比較し有意に無増悪生存期間の延長を示した^{3,4)}。全生存期間は統計的有意差を示さなかったが、その要因としてクロスオーバーを許容するデザインを採用していたことが挙げられる(プラセボ群において、SARC024 試験で 20 例中 10 例、REGOBONE 試験で 14 例中 10 例がレゴラフェニブ内服)。これらの結果から、レゴラフェニブは、初回治療後の転移・再発・難治性骨肉腫患者の予後延長に寄与すると考えられる。

2) SARC02 試験及び REGOBONE 試験の副作用プロファイルは、結腸・直腸癌、消化管間質腫瘍、肝細胞癌における臨床第 III 相試験^{10,11,12)}の副作用プロファイルと同程度であり、疾患特異的な有害事象の発現は確認されなかった。また、結腸・直腸癌、消化管間質腫瘍、肝細胞癌において、日本人患者を含む臨床第 III 相試験の結果により本邦で保険承認されて以降、使用実績も多く蓄積されている。レゴラフェニブは経口抗悪性腫瘍薬であり、外来での投与に適している。今回申請する用法・用量は上記疾患で承認された用法・用量と同一であることから、日本人における安全性は担保されており、本邦における転移・再発・難治性骨肉腫症例においても有用であると考えられる。

3) なお、本申請は、日本サルコーマ治療研究学会により学会の全会員を対象に実施された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議への要望書提出に関するアンケート」において、骨肉腫に対するレゴラフェニブが最も多い要望があったことに起因することを追記する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人の転移・再発・難治性骨肉腫患者で実施すべき試験はなく、公知申請での承認が妥当と考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会. 全国骨腫瘍登録一覧表 平成 29 年度
2. Ogura K, et al. Statistics of bone sarcoma in Japan: report from the bone and soft tissue tumor registry in Japan. J Orthop Sci. 2017 Jan;22(1):133-143
3. Davis LE, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019 Jun

- 1;37(16):1424-1431
4. Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):120-133
 5. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : Bone cancer Version 1. 2021
 6. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018)
 7. Duffaud F, et al. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11504
 8. Tian Z, et al. Receptor tyrosine kinases in osteosarcoma treatment: Which is the key target? *Front Oncol.* 2020 Aug;28(10):1642
 9. Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. Up To Date® (www.uptodate.com)
 10. Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):303-12
 11. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):295-302
 12. Bruix J, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):56-66