

ROS1 抑制劑的發展歷史與里程碑^{1, 2, 3, 4, 5}

- **ROS1 的發現**。2007 年，科學家首次在肺癌細胞中鑑定出 ROS1 融合基因，確認了 ROS1 重排是非小細胞肺癌的驅動基因之一。¹
- **第一代藥物 (Crizotinib) 的確立**。ALK 抑制劑 Crizotinib 被發現對 ROS1 重排的非小細胞肺癌也具有顯著療效。基於 PROFILE 1001 試驗的結果，FDA 於 2016 年正式核准其適應症，使其成為首個獲批的 ROS1 抑制劑。²
- **抗藥機制與 G2032R 的發現**。2017 年，Gainor 等人發現 G2032R 溶劑前沿突變 (Solvent front mutation) 是導致 Crizotinib 治療失敗的主要原因。此突變會阻擋藥物進入 ATP 結合位點，進而產生抗藥性。³
- **另一種 ROS1 抑制劑 (Entrectinib) 的進展**。Entrectinib 能穿透血腦障蔽，對於伴有腦轉移的 ROS1 重組陽性患者能達到良好的治療效果。基於 STARTRK-1 與 STARTRK-2 試驗的結果促成了 2019 年的 FDA 核准。⁴
- **第二代 ROS1 抑制劑 (Repotrectinib) 的誕生**。Repotrectinib 採用獨特的大環結構 (Macrocyclic) 設計來克服溶劑前沿突變的問題，其精巧的結構能避免被突變位點阻擋，依然能與 ATP 結合位點結合，因此對抗藥性 ROS1 及 NTRK 皆具活性。根據 TRIDENT-1 試驗結果顯示，無論是未經 TKI 治療或已接受過 TKI 治療 (含 G2032R 突變) 的患者皆有效。Repotrectinib 最終於 2023 年獲得 FDA 核准上市。⁵

NTRK 抑制劑的發展歷史與里程碑^{6, 7, 8, 9}

- **NTRK 融合基因首次被發現**。1982 年，科學家在結腸癌樣本中鑑定出 TPM3-NTRK1 融合基因，但在當時尚未有對應藥物，且被認為極其罕見。
- **第一代藥物 (Larotrectinib) 上市**。這是史上第一個從研發初期就設定為不分癌種適應症的標靶藥物。基於 NAVIGATE 試驗結果，2018 年被 FDA 核准用於具 NTRK 融合的實體腫瘤。⁶
- **另一種 NTRK 藥物的進展**。Entrectinib 其特色在於優異的血腦障蔽穿透力，能克服腦轉移問題，使其成為第二個獲批的 NTRK 抑制劑，同時也針對 ROS1 具有活性。⁷
- **抗藥性確認**。科學家發現 G595R 溶劑前沿突變會使腫瘤產生抗藥性，導致藥物無法結合。⁸
- **第二代 Repotrectinib 的誕生**。其大環結構克服溶劑前沿突變的問題，並根據 TRIDENT-1 試驗結果，於 2024 年獲 FDA 核准用於 NTRK 陽性實體腫瘤之治療。⁹

常見適應症 (FDA 於 2023 年 11 月核准上市)^{5,9}

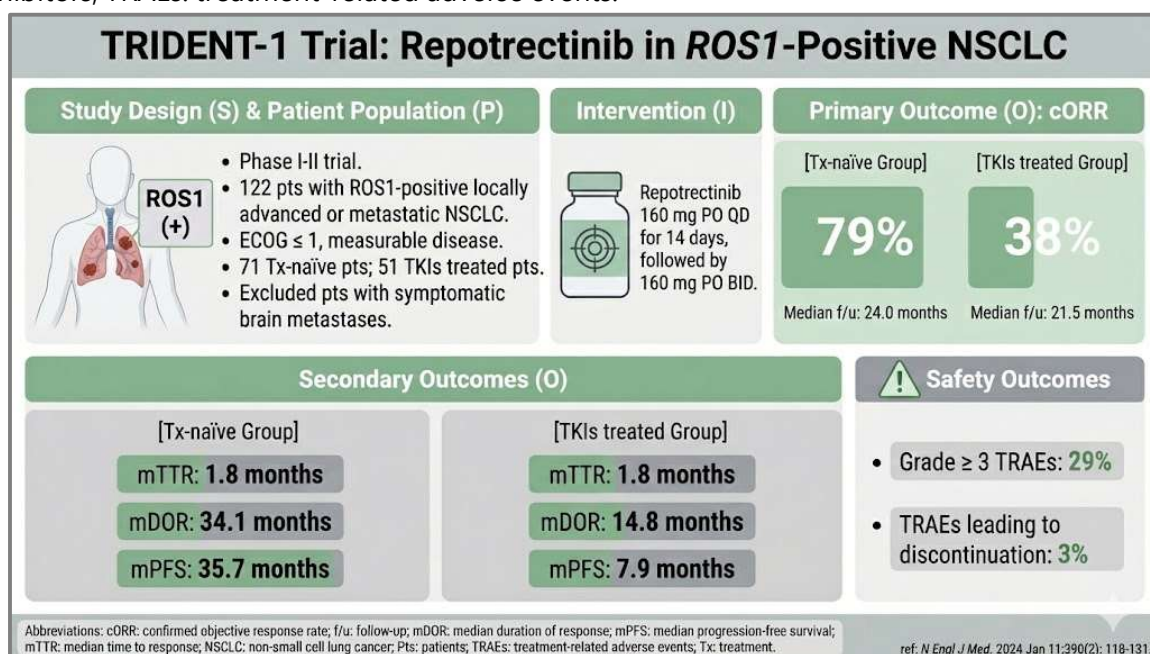
- ROS1 重排陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人。
- NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤的成人病人，並應符合以下三項條件：(1)具 NTRK 基因融合 (2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病狀 (3)於治療後發生疾病惡化，或沒有合適的替代治療選項。

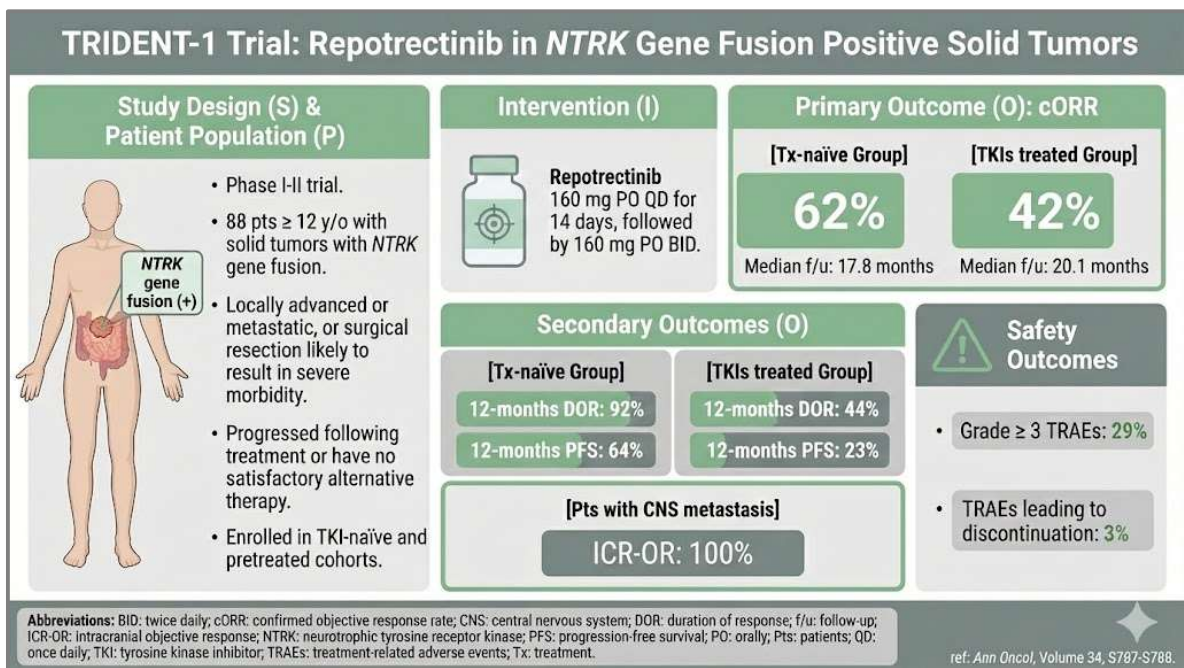
US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adult patients with locally advanced or metastatic ROS1-positive NSCLC. (TRIDENT-1 trial, NCT03093116) Ref: N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):118-131. ⁵	Phase I-II trial. 122 ROS1-positive locally advanced or metastatic NSCLC, ECOG ≤1, measurable disease. (71 Tx-naïve pts; 51 TKIs treated pts) Pts with symptomatic brain metastases were excluded.	[Tx-naïve Group] (Median f/u: 24.0 months) ORR: 79%; CR: 10% ICR-OR in brain mets pts: 89% mTTR: 1.8 months mDOR: 34.1 months mPFS: 35.7 months [TKIs treated Group] (Median f/u: 21.5 months) ORR: 38%; CR: 5% ICR-OR in brain mets pts: 38% mTTR: 1.8 months mDOR: 14.8 months mPFS: 7.9 months [Safety analysis] Grade ≥ 3 TRAEs: 29% TRAEs leading to discontinuation: 3%	Repotrectinib 160 mg PO QD for 14 days, followed by 160 mg PO BID
Adult and pediatric pts ≥ 12 y/o with solid tumors with NTRK gene fusion and locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy. (TRIDENT-1 trial, NCT03093116) ⁹	Phase I-II trial. 88 pts with NTRK+ solid tumors were enrolled in TKI-naïve and pretreated cohorts.	[Tx-naïve Group] (Median f/u: 17.8 months) cORR: 62% 12-months DOR: 92% 12-months PFS: 64% [TKIs treated Group] (Median f/u: 20.1 months) cORR: 42% 12-months DOR: 44% 12-months PFS: 23% [Pts with CNS metastasis] ICR-OR: 100% [Safety analysis] Grade ≥ 3 TRAEs: 29% TRAEs leading to discontinuation: 3%	Repotrectinib 160 mg PO QD for 14 days, followed by 160 mg PO BID

試驗評論：

1. **TRIDENT-1 2 期試驗**其中一群體收納了局部晚期或轉移性 ROS1 重排陽性的非小細胞肺癌患者，在未經 TKI 治療的組別中，repotrectinib 單藥治療能達到 79% 的客觀反應率，且 DOR 與 PFS 中位數都長達接近三年。相比之下，一線使用 crizotinib 或 entrectenib 的數據則較短，PFS 中位數分別為 15.7 個月與 19.3 個月。而在經 TKI 治療後復發的組別中，repotrectinib 仍能達到 38% 的客觀反應率。安全性方面，第三級以上治療相關副作用為 29%，其中常見的一項為頭暈，此副作用在機轉上被認為與干擾中樞神經中 TRK 訊號有關。因副作用而需停藥比率很低僅 3%。整體來說是兼具療效與安全的標靶藥品。
2. **TRIDENT-1 2 期試驗**另一群體則收納具有 NTRK 融合蛋白之實體腫瘤患者，不適合接受手術也無其他替代療法。在未經 TKI 治療的組別中，repotrectinib 單藥治療能達到 62% 的客觀反應率，而一年 PFS 為 64%；在經 TKI 治療後復發的組別中，repotrectinib 仍能達到 44% 的客觀反應率。

cORR: confirmed objective response rate; CR: complete remission; ICR-OR: Intracranial objective response; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; mTTR: median time to response; NSCLC: non-small cell lung cancer; NTRK: neurotrophic tyrosine receptor kinase; pts: patients. TKIs: tyrosine kinase inhibitors; TRAEs: treatment-related adverse events.





致吐性及骨髓方面副作用¹⁰

- 致吐性：低度致吐性 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：血紅素下降 (79% ; 3/4 級 : 8.4%)、淋巴球減少 (43% ; 3/4 級 : 10%)、嗜中性球減少 (34% ; 3/4 級 : 9%) ; aPTT 上升 (26% ; 3/4 級 : 0.3%)、INR 上升 (23%)。

注意事項及常見副作用¹⁰

- 常見副作用 (≥20%) 包括：頭暈、味覺障礙、周邊神經病變、便秘、呼吸困難、疲勞、運動失調、認知障礙、肌肉無力、噁心。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 神經系統副作用：頭暈 (65% ; 3/4 級 : 2.8%)、味覺障礙 (54%)、周邊神經病變 (49% ; 3/4 級 : 1.4%)、運動失調 (28% ; 3/4 級 : 0.5%)、認知功能失常 (28% ; 3/4 級 : 0.5%)、頭痛 (19%)、視覺異常 (12% ; 3/4 級 : 0.5%)。
 2. 全身性副作用：疲累 (30% ; 3/4 級 : 1.2%)、水腫 (15% ; 3/4 級 : 0.5%)、發燒 (9.2%)。
 3. 腸胃道方面副作用：便秘 (38% ; 3/4 級 : 0.2%)、噁心 (20% ; 3/4 級 : 0.7%)、腹瀉 (14% ; 3/4 級 : 0.7%)、嘔吐 (12% ; 3/4 級 : 1.2%)。
 4. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸困難 (30% ; 3/4 級 : 6%)、咳嗽 (18% ; 3/4 級 : 0.2%)、肺炎 (11% ; 3/4 級 : 6%)、間質性肺炎 (3.1% ; 3/4 級 : 1.2%)。
 5. 骨骼肌肉方面副作用：肌肉無力 (20% ; 3/4 級 : 2%)、肌肉疼痛 (13% ; 3/4 級 : 0.7%)、跌倒 (3.8%)。
 6. 代謝性副作用：體重上升 (16% ; 3/4 級 : 3%)、食慾下降 (11% ; 3/4 級 : 0.2%)。
 7. 精神方面副作用：嗜睡 (9%)、失眠 (6%)、焦慮 (2.6%)

8. **實驗室數值異常**：CPK 上升 (61%；3/4 級：7%)、GGT 上升 (50%；3/4 級：13%)、AST 上升 (41%；3/4 級：2.9%)、ALT 上升 (38%；3/4 級：3.3%)、血鈉上升 (33%；3/4 級：0.2%)、ALP 上升 (29%；3/4 級：2.1%)、血糖上升 (26%；3/4 級：2.4%)、尿酸上升 (23%；3/4 級：12%)、血磷下降 (22%；3/4 級：6%)、血鉀上升 (22%；3/4 級：0.7%)、血糖下降 (20%；3/4 級：0.2%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式¹⁰

- 前 14 天先以每日一次固定時間服用；之後每日兩次，不拘空腹或飯後。
- 本膠囊應配水完全吞服，勿打開膠囊、破壞膠囊或將其溶於水中以免影響藥物吸收。
- 若忘記服藥或服藥後發生嘔吐，則跳過當劑量，下個劑量請按時服藥，切勿服用兩倍劑量。

劑量調整¹⁰

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~90 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於重度腎功能不全 (CLcr: <30 mL/min) 或透析病人：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度肝功能不全病人 (T-bil 1~1.5 倍正常上限值或 AST 大於正常上限值)：無須調整劑量。
 - 對於中度或重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 1.5 倍正常上限值)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- 對不良反應的劑量降階：

原劑量	160 mg PO QD	160 mg PO BID
第一降階劑量	120 mg PO QD	120 mg PO BID
第二降階劑量	80 mg PO QD	80 mg PO BID

- 對不良反應的調整與處理：

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
中樞神經 不良反應	不可耐受的二級	➤ 暫停用藥直到恢復至 1 級以下(含)。 ➤ 恢復後可考慮以原劑量或降低一階劑量重新給藥。
	第三級	➤ 暫停用藥直到恢復至 1 級以下(含)。 ➤ 恢復後以降低一階劑量重新給藥。
	第四級	➤ 永久停藥。
間質性肺炎	任何	➤ 一旦懷疑間質性肺炎，暫停用藥。 ➤ 確診間質性肺炎，則永久停藥。

肝毒性	第三級	➤ 暫停用藥直到恢復至 1 級以下(含)。 ➤ 若四週內恢復，以原劑量重新給藥。 ➤ 若第三級肝毒性復發，但四週內恢復，則以降低一階之劑量重新給藥。
	第四級	➤ 暫停用藥直到恢復至 1 級以下(含)。 ➤ 恢復後以降低一階劑量重新給藥。 ➤ 若四週內未恢復，則永久停藥。 ➤ 若第四級副作用復發，永久停藥。
	AST/ALT 大於 3 倍正常上限值，且 T-bil 大於 1.5 倍正常上限值	➤ 永久停藥。
CPK 上升	CPK 5~10 倍正常上限值	➤ 暫停用藥直到 CPK 降至 2.5 倍正常上限值以下。 ➤ 恢復後以原劑量給藥。
	CPK 大於 10 倍正常上限值或第二次 CPK 5~10 倍正常上限值	➤ 暫停用藥直到 CPK 降至 2.5 倍正常上限值以下。 ➤ 恢復後以降低一階劑量重新給藥。
高尿酸血症	第三或四級	➤ 暫停用藥直到恢復至 1 級以下(含)。 ➤ 恢復後可考慮以原劑量或降低一階劑量重新給藥。
其他不良反應	無法耐受第二級或第三/四級	➤ 暫停用藥直到恢復至 1 級以下(含)。 ➤ 若四週內恢復，可考慮以原劑量或降低一階劑量重新給藥。 ➤ 若四週內未恢復，則永久停藥。 ➤ 若四級以上副作用二次復發，則永久停藥。

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應¹⁰

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
中樞神經 不良反應	眩暈、運動失調 和認知障礙	➤ 發生率：77%；3/4 級：4.5%。 ➤ 中位數發生時間：7~15 天。 ➤ 因眩暈而需暫停用藥；降低劑量比率：9%；11%。 ➤ 因認知功能下降而需暫停用藥；降低劑量或永久停藥比率：2%；2.1%；0.5%。 ➤ 若發生中樞神經副作用，請勿操作機械或開車。 ➤ 按照臨床嚴重程度進行劑量調整或停藥。
間質性肺 炎	呼吸困難、乾咳	➤ 發生率：3.1%；3 級：1.2%。 ➤ 中位數發生時間：45 天。 ➤ 因 ALT/AST 上升而須暫停用藥或調降劑量或永久停藥：1.4%；0.5%；1.1%。 ➤ 建議監測病人有無新出現的呼吸道症狀。 ➤ 按照臨床嚴重程度進行劑量調整或停藥。
肝毒性	AST 上升、ALT 上升	➤ ALT 上升發生率：38%；3/4 級：3.3%。 ➤ AST 上升發生率：41%；3/4 級：2.9%。 ➤ ALT/AST 中位數上升時間：15 天。 ➤ 因 ALT/AST 上升而須暫停用藥或調降劑量：2.8%；1.2%。 ➤ 建議第一個月中至少每兩週監測一次，之後至少每月監測一次。 ➤ 按照臨床嚴重程度進行劑量調整或停藥。
肌肉疼痛 與 CPK 上 升	肌肉疼痛、CPK 上升	➤ 肌肉疼痛發生率：13%；3/4 級：0.7%。 ➤ 肌痛中位數發生時間：19 天。 ➤ 建議第一個月中至少每兩週監測一次 CPK，之後按照臨床需要監測。並觀察肌肉相關不適。 ➤ 按照臨床嚴重程度進行劑量調整或停藥。
高尿酸血 症	痛風、尿量減少	➤ 發生率：5%；3/4 級：0.7%。僅一位病人沒有高尿酸病史但治療期間發生而需用降尿酸療法。 ➤ 建議治療前與治療期間監測血尿酸數值。 ➤ 按照臨床嚴重程度進行劑量調整或停藥。
骨折	肋骨、足部、脊 椎、髌臼、胸骨 或踝關節骨折	➤ 部分骨折發生在癌症位置或放射治療照射位置。 ➤ 骨質發生時間中位數：71 天。 ➤ 0.3%病人因骨折而需暫停用藥。 ➤ 建議監測骨折相關症狀如疼痛、活動能力改變、畸形。

➤ **對胎兒的影響：**

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎。

對於具生育可能之女性患者，服藥期間與停藥後 2 個月內需做好避孕措施；對於男性患者 (具生育可能之女性伴侶)，服藥期間與停藥後 4 個月內需做好避孕措施。

➤ **對哺乳的影響：**

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間與停藥後 10 天內須避免哺乳。

➤ **對生育能力的影響：**

根據大鼠與猴子動物試驗之結果，本藥對於男性及女性可能無生育能力之長期影響。

藥物交互作用¹⁰

- 本藥主要經 CYP3A4 代謝，隨後經由 glucuronidation 進行二級代謝。本藥原型藥與其代謝物大多經糞便排除。
- 本藥可能誘導 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2C9 等酵素的活性。
- 本藥會抑制 P-gp、BCRP 與 OATP1B1，同時自己也是 P-gp 的受質。
- 與以下藥物並用時需進行藥物調整：

並用藥品	AUC 影響	建議之調整
CYP3A4 抑制劑與 P-gp 抑制劑 (itraconazole)	Repotrectinib AUC 上升至 5.9 倍	禁止並用。若先前有使用 CYP3A4 抑制劑，需等待停藥後 3 至 5 個半衰期方能使用 Repotrectinib。
CYP3A4 誘導劑與 P-gp 誘導劑 (rifampin)	Repotrectinib AUC 降低 92%	禁止並用。
CYP3A4 受質 (midazolam)	Midazolam AUC 降低 69%	禁止並用。避免並用口服避孕藥，請採取非賀爾蒙避孕方式。

臨床監測項目¹⁰

- **肝指數：**治療前監測肝指數 (AST/ALT/T-bil) 基礎值，建議第一個月中至少每兩週監測一次肝指數，之後至少每月監測一次。
- **血尿酸：**治療前與治療期間監測血尿酸數值。
- **CPK 與肌肉症狀：**建議第一個月中至少每兩週監測一次 CPK，之後按照臨床需要監測。並觀察肌肉相關不適。
- **中樞神經症狀：**治療前觀察病人有無中樞神經異常，治療期間監測任何中樞神經症狀包括暈眩、運動功能異常與認知功能異常。
- **呼吸道症狀：**治療期間監測任何呼吸道症狀如呼吸困難與乾咳。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

- **ROS1 抗藥性。**ROS1 基因融合約佔 NSCLC 患者的 1-2%。早期的 ROS1 抑制劑 (如 Crizotinib 與 Entrectinib) 雖然有效，但長期治療後容易面臨抗藥性問題。研究顯示，約有 30-50% 的抗藥機制與 G2032R 溶劑前沿突變 (Solvent front mutation) 有關。在此突變中，原先的甘胺酸 (G) 換成了體積較大的精胺酸 (R)，這會在 ATP 結合位點產生立體空間障礙，導致 Crizotinib 與 Entrectinib 因結構受阻而無法順利結合，進而喪失療效。
- **Repotrectinib 作用機制。**Repotrectinib 為 ROS1、NTRK 與 ALK 抑制劑，採用獨特的大環結構 (Macrocyclic) 設計，使其分子體積較小且結構緊緻，能夠成功克服 G2032R 突變所造成的空間障礙。不僅能有效抑制野生型的 ROS1，更能抑制含 G2032R 突變的 ROS1。此外它亦對 NTRK G595R/L 突變亦具抑制效果，能有效阻斷下游訊息傳遞路徑，進而遏止癌細胞的增生。

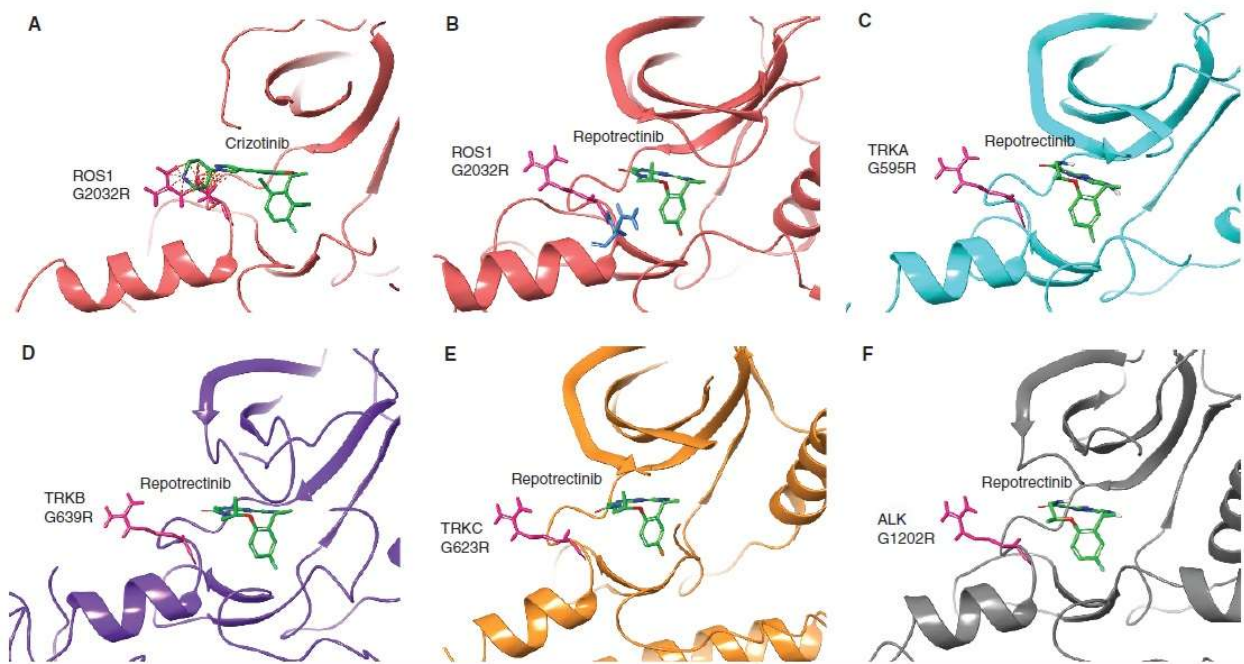


Figure 1. Binding of repotrectinib to ROS1, TRKA-C, and ALK kinases with solvent-front substitutions.

藥師小叮嚀

1. 本藥於前兩週每日服用一次，兩週後每日兩次。不拘空腹或飯後服用。
2. 本膠囊應配水完全吞服，勿打開膠囊、破壞膠囊或將其溶於水中以免影響藥物吸收。
3. 若忘記服藥或服藥後發生嘔吐，則跳過當劑量，下個劑量請按時服藥，切勿服用兩倍劑量。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 葡萄柚、柚子類食物可能延緩藥物代謝，造成副作用發生率上升。服藥期間請避免任何含葡萄柚、柚子的食物或飲料。
6. 本藥可能會造成頭暈、認知功能下降與運動功能下降等副作用，若有中樞神經症狀時，請勿操作機械或開車。
7. 本藥可能有中樞神經不良反應、肺部發炎、肌肉疼痛、肝毒性、尿酸升高、或跌倒等副作用。治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

頭暈、健忘或意識混亂、幻覺或幻聽、焦慮、易怒和抑鬱、注意力下降、平衡問題、睡眠障礙。
新出現的乾咳、呼吸困難、哮喘
新出現的肌肉疼痛、肌肉僵硬或無力

皮膚或眼白變黃、食慾不振、噁心嘔吐、茶色尿、右上腹疼痛
關節紅腫、尿量減少或無尿、血尿。
骨頭疼痛、動作異常

8. 若發生味覺改變（覺得食物沒味道或有金屬味），建議嘗試重口味或添加香料的食物，並保持口腔清潔。
9. 懷孕影響。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性患者服藥期間與停藥後 2 個月內需做好避孕措施；男性患者（具生育可能之女性伴侶），服藥期間與停藥後 4 個月內需做好避孕措施。請使用口服避孕藥以外的避孕措施，因本藥可能使口服避孕藥失效。
10. 哺乳影響。此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。服藥期間與停藥後 10 日內都須避免哺乳。
11. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
12. 臨床監測項目：肝指數、血尿酸、CPK、中樞神經症狀、呼吸道症狀與肌肉症狀。

References:

1. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell. 2007;131(6):1190-1203.
2. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121-1126.
3. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2017;2017:PO.17.00063.
4. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):261-270.

5. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(2):118-131.
6. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.
7. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271-282.
8. Russo M, Misale S, Wei G, et al. Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(1):36-44.
9. Solomon, B.J. et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial *Annals of Oncology*, Volume 34, S787 - S788 1372P.
10. U.S. Food and Drug Administration. AUGTYRO (repotrectinib) Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb Company; revised June 2024. Accessed December 10, 2025.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218213s001lbl.pdf.
11. Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent- Front Mutations. *Cancer Discov*. 2018;8(10):1227-1236.