

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Talzenna

學名：Talazoparib

事由：

1. 針對美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）所提之 Talzenna（以下簡稱本品）用於具生殖細胞 BRCA 1/2 基因突變之三陰性局部晚期或轉移性乳癌病人給付建議案，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。
2. 本案截至民國 109 年 11 月 17 日止，共接獲兩個病友團體於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中分享意見，故綜整相關收集意見呈現於評估結論，以供後續研議參考。

完成時間：民國 109 年 11 月 26 日

評估結論

一、經濟評估

1. 成本效益評估：截止 109 年 7 月 24 日止，本報告查詢到澳洲 PBAC 已公告相關評估報告。澳洲 PBAC 於 108 年 11 月公告的評估報告中不建議收載 talazoparib 用於治療具 BRCA 基因突變、HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌病人。澳洲 PBAC 審議委員會指出，推估 talazoparib 相較於單一化療的 ICER 範圍為 75,000 至 115,000 澳幣/QALY，超過可接受閾值，且因 EMBRACA 試驗的整體存活時間數據尚不完整。
2. 財務影響推估
 - (1) 建議者依據癌症登記資料、相關研究及專家意見等，推估本品在納入給付後未來五年使用人數約為第一年 33 人至第五年 40 人，年度藥費約為第一年 3,800 萬元至第五年約 4,500 萬元，扣除之取代之化療費用後對健保財務影響約為第一年 3,200 萬元至第五年約 3,800 萬元。
 - (2) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮在於病人數推估的部分，因 106 年癌登年報新發人數大幅成長，建議者尚未納入考量，且建議者假設 BRCA 基因檢測率僅 50%，本報告認為可能低估。
 - (3) 本報告納入 106 年癌登年報乳癌新發人數校正病人數推估，並將 BRCA 基因檢測率由 50%提高 70%，重新推估本品未來五年使用人數約為第一年 42 人至第五年 52 人，年度藥費約為第一年 4,800 萬元至第五年 5,800 萬元，扣除取代之化療費用後對財務影響約為第一年 4,100 萬元至第五年 5,000 萬元。另外，若再將 BRCA 基因檢測費用納入考量，本案整體財務影響會再提高。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、醫療倫理

本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國109年11月17日止，收集到的兩個病友團體透過問卷蒐集之調查結果，其中包含一位曾使用過本品的病友分享其使用經驗。

1. 目前針對乳癌的治療方式包括放射線治療、化學治療、標靶治療及賀爾蒙治療；病友描述癌症治療對生活品質最大的影響在於外觀改變(接受過手術的病友認為手術後所造成外觀上的傷疤是很困擾的部分)及副作用(如白血球過少、焦慮/緊張、憂鬱/心情低落、行動困難、失眠、食慾不振、噁心/嘔吐、疲倦易累、虛弱無力、皮膚乾癢/起疹等)。此外，生活上的經濟和照顧問題讓他們家庭受到很大影響，且因為體力無法負荷，無法工作也讓經濟問題陷入惡性循環。
2. 病友對新治療的期待除希望能讓病情獲得控制外，多數仍期待降低用藥副作用。此外，病友意見亦表示目前針對BRCA基因突變之藥品極少，故期待帶有BRCA基因突變的乳癌病友未來能有此項標靶治療選擇。
3. 有一位第四期乳癌病友分享使用本品治療的經驗，該名病友曾接受過化學及標靶藥品治療，化療期間感覺手腳麻木、水腫以致走路不方便、容易疲倦及嚴重的食慾不振；而於受訪時正接受本品治療中，尚無特別狀況。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依109年9月藥品專家諮詢會議討論後建議初核價格更新財務影響推估，並考量已給付藥品 Lynparza 可能被取代的藥費後，預估本品納入給付後未來五年年度藥費約為第一年 4,700 萬元至第五年 5,800 萬元，整體財務影響約為第一年 160 萬元至第五年 200 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司(以下簡稱建議者)建議將抗腫瘤藥品「Talzena capsules(主成分 talazoparib)達勝癌膠囊 0.25 毫克和 1 毫克」納入健保給付用，並建議以下健保給付條件：

限用於治療同時符合下列條件之 18 歲以上局部晚期或轉移性乳癌病人：

- (1) 曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，或無法接受化療。
- (2) 具生殖細胞 BRCA 1/2 (germline BRCA 1/2)突變。
- (3) 第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性。
- (4) 雌激素受體(ER)及黃體素受體(PR)均呈現陰性。

因此，衛生福利部中央健康保險署於 2020 年 6 月委請財團法人醫藥品查驗中心針對 Talzena[®] 給付建議案提供財務影響評估，俾供後續研議參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究報告。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 7 月 24 日止查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月 20 日公告。
NICE (英國)	至 2020 年 7 月 24 日止查無相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭): 至 2020 年 7 月 24 日止查無相關醫療 科技評估報告。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

於 2020 年 7 月 24 日以關鍵字 talazoparib 或 Talzenna 搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 公開網頁，並未有 talazoparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

2. PBAC (澳洲)

在 2019 年 11 月的委員會中，PBAC 不建議收載 talazoparib 用於治療具 BRCA 基因突變、HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌病人，PBAC 認為儘管在 PFS 具中等效益，但由於整體 OS 數據尚不完整，PBAC 無法確定整體的 OS 效益是否會增加，且整體的 ICER 過高 [1]，因此不建議收載。報告中經濟評估重點如後：

廠商提交一份成本效用分析，使用分割存活分析 (partitioned survival analysis) 來探討 talazoparib 與單一化療藥品 (capecitabine, eribulin, gemcitabine 或 vinorelbine) 之成本效益，模型中療效參數包含整體存活期 (overall survival, OS)、疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 皆來自 EMBRACA 試驗 [2]，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其臨床結果為增加的存活年 (life year, LY) 以及經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)，模型分析期間為7年，健康狀態包含無疾病惡化 (progression-free)、疾病惡化 (post-progression)、死亡 (death)，循環週期為三週。

廠商分析結果顯示使用 talazoparib 治療乳癌病人的 ICER 值為 55,000 至 75,000 澳幣/QALY；但 PBAC 認為模型中的參數設定不恰當，分析期間設定為 7 年太長，並參考過去乳癌相關用藥的經濟評估，將分析期間調整為 5 年，以此估算 ICER 會提高為 75,000 至 95,000 澳幣/QALY；另外，PBAC 也將相對劑量強度 (relative dose intensity, RDI) 由 91.7% 調整至 100%，所估算之 ICER 會提高為 95,000 至 115,000 澳幣/QALY。此外，PBAC 認為模型引用 EMBRACA 試驗中的 OS 的數據尚不完整，以及廠商低估 BRCA 檢測相關費用，將使得評估結果具不確定性，因此認為實際的 ICER 值應該會更高。

3. NICE(英國)

於 2020 年 7 月 24 日以關鍵字 talazoparib 或 Talzenna 搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，並未有 talazoparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2020 年 7 月 24 日以關鍵字 talazoparib 或 Talzenna 搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，並未有 talazoparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

(三) 財務影響

建議者預估 talazoparib (以下簡稱本品) 納入健保給付後，未來五年用於乳癌治療之使用人數約為第一年 33 人至第五年 40 人，本品年度藥費第一年約 3,800 萬元至第五年約 4,500 萬元，扣除取代藥品費用後，財務影響第一年約 3,200 萬元至第五年約 3,800 萬元。建議者之相關假設及估算如後：

1. 臨床地位

建議者認為本品納入給付以後，將取代 capecitabine、gemcitabine、vinorelbine 及 eribulin 等三陰性乳癌後線化療藥品之市場。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 目標族群

建議者以 2012 年至 2016 年國健署癌症登記線上互動查詢系統[3]查詢乳癌粗發生率，以複合成長率推算 2021 至 2025 年乳癌發生率男性為 0.52 人至 0.61 人/每十萬人、女性為 130.59 人至 152.94 人/每十萬人，以此再分別參考國發會 2021 年至 2025 年男性及女性人口推估資料，並加總作為乳癌每年新發病人數，約為 1.6 萬至 1.8 萬人。

(1) 新發人數

上述每年新增病人數，再以 2016 年癌症登記年報[4, 5]中之乳癌患者第 3 期、第 4 期約佔 20%，作為局部晚期或轉移性乳癌比例，以及三陰性乳癌約佔全體乳癌患者之比例約為 10%，以此推估三陰性乳癌局部晚期及轉移性新發人數第一年約為 310 人至第五年 370 人。

(2) 復發人數

另參考癌症年報中第 1 期、第 2 期的比例約 63.84%，以及參考文獻三陰性乳癌遠端復發比例約為 33.89%[6]，推估三陰性乳癌早期個案復發為遠端轉移人數第一年約為 340 人至第五年 400 人。

(3) 曾接受化療人數

上述新發以及復發之人數加總即為局部晚期及轉移性三陰性乳癌人數，又因使用本品病人需曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，建議者以 2016 年癌症登記年報中第 3 期、第 4 期乳癌患者接受任一化療的比例約為 72.03%，推估曾接受化療之三陰性乳癌人數為第一年約為 470 人至第五年 550 人。

(4) BRCA 檢測

因使用本品病人需具生殖細胞 BRCA1/2 突變，建議者假設未來 5 年約有 50% 的病人會進行 BRCA 基因檢測，並且根據文獻[7]及專家意見，假設約有 15% 的病人為 BRCA1/2 突變，推估經基因檢測具 BRCA1/2 突變的病人第一年約為 35 人至第五年 41 人。

3. 本品使用人數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者根據上述符合本品使用條件人數，並考量本品為口服藥品，且應相較化療藥品或注射型全身治療藥品，患者接受度更高，因此假設本品納入給付後未來5年市佔率約為95%，預估本品使用人數約為第一年33人至第五年40人。

4. 本品年度藥費

建議者以 EMBRACA 臨床試驗之三陰性乳癌次族群分析資料中，使用本品之無惡化存活期中位數 5.8 個月估算療程藥費[8]，並以本品建議價格，參考仿單建議劑量，1mg 口服每天服用 1 次，每月使用 30 天，預估本品納入給付後的年度藥費約為第一年 3,800 萬元至第五年約 4,500 萬元。

5. 被取代藥品費用

建議者參考臨床試驗中[2, 8]對照組各項化療藥品之使用比例¹，以及三陰性乳癌次族群分析資料中整體化療用藥無惡化存活時間中位數為 2.9 個月，並參考各化療藥品仿單建議劑量及價格計算加權平均藥費，預估本品可以取代的藥品費用約為第一年 510 萬元至第五年 600 萬元。

6. 財務影響

以本品年度藥費扣除取代之藥費後，預估財務影響約為第一年 3,200 萬元至第五年 3,800 萬元。

7. 敏感度分析

建議者另針對不確定參數進行以下敏感度分析：

- (1) 三陰性乳癌比例：建議者另參考文獻[9, 10]，將三陰性乳癌之比例提高至15%，推估使用本品的人數約為第一年50人至第五年60人，財務影響約為第一年4,900萬元至第五年5,700萬元。
- (2) BRCA基因檢測率：建議者參考專家意見，將基因檢測率調整為第一年50%至第五年70%時，推估使用本品的人數約為第一年30人至第五年55人，財務影響約為第一年3,300萬元至第五年5,400萬元。
- (3) BRCA1/2突變比例：建議者參考專家意見，調整BRCA1/2 突變的比例為20%時，推估使用本品的人數約為第一年45人至第五年50人，財務影響約為第一年4,300萬元至第五年5,100 萬元。
- (4) 本品未來5年市占率：建議者參考專家意見，將市占率調整為第一年75%至第

¹臨床試驗中對照組為標準治療組 (standard-therapy)，其用藥比例分別為 capecitabine (44%)、eribulin (40%)、gemcitabine (10%) 及 vinorelbine (7%)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

五年95%時，推估使用本品的人數約為第一年26人至第五年40人，財務影響約為第一年2,600萬元至第五年3,800萬元。

- (5) 本品使用劑量：建議者參考臨床試驗服藥情形，患者可能依情況需進行劑量調降²，平均使用劑量為0.84 mg，財務影響約為第一年3,000萬元至第五年3,600萬元。
- (6) 各項化療藥品之使用比例：建議者假設臨床試驗各化療藥品市佔率均為25%，財務影響約為第一年3,300萬元至第五年3,900萬元。

本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但於人數方面有低估的疑慮，本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如後：

1. 臨床地位

根據目前之健保給付規定，本報告認為本品納入給付後，可能取代之第二線化療藥品包含capecitabine、gemcitabine、eribulin，而vinorelbine應可做為轉移性乳癌患者的第一線治療，故與本品的臨床使用地位不同。

2. 目標族群

本報告參考最新公告之2017年癌登年報，發現2017年之乳癌新發人數大幅成長，故本報告調整以2013年至2017年癌登年報之乳癌粗發生率為推估基礎[4]，以複合成長率推算2021至2025年乳癌發生率男性為0.76人至1.00人/每十萬人、女性為143.86人至175.64人/每十萬人，以此再分別參考國發會2021年至2025年男性及女性人口推估資料，並加總作為乳癌每年新發病人數，約為1.7萬人至2.1萬人。

(1) 新發人數

建議者列入所有第3期與第4期的病人，作為局部晚期及轉移性乳癌之比例，約佔全體乳癌患者之比例約為20%；然而依臨床試驗中局部晚期病人主要為無法進行治癒性切除手術或放射治療之族群[2]，故本報告認為給付條件中局部晚期的病人應屬於第3期中較為嚴重的病人。本報告調整為第3C期與第4期作為局部晚期及轉移性乳癌之病人，並以2017年癌登年報之乳癌各期比例進行計算，第3C期、第4期約佔全體乳癌患者之比例約為8.9%。另外，關於三陰性乳癌之比例，本報告檢視2017年癌登年報[4, 5]，其中第1期至第4期（扣除第0期及unknown）之HER2(-)ER(-)PR(-)比例為9.61%，與建議者假設之10%接近，因此本報告同建

²使用 1 mg 62%, 0.75 mg 17%, 0.5 mg 16%, 0.25 mg 5%。平均劑量為 0.84 mg，為 3.36 顆 0.25 mg cap

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

議者採用10%計算，推估新發人數第一年約為150人至第五年190人。

(2) 復發人數

本報告另以第1期、第2期、第3A/3B期之乳癌病人推估復發人數，並參考2017年癌登年報中第1期至第3B期佔全體乳癌患者之比例約為74.8%進行人數計算。另外，關於三陰性乳癌復發比例之推估，本報告檢視相關文獻顯示復發率為三成左右[6, 11, 12]，因此認為建議者估算之復發比例應屬合理，因此本報告同建議者採用33.89%計算，推估復發人數第一年約為440人至第五年540人。

(3) 曾接受化療人數

本報告認為建議者以癌登年報估計曾接受化療之比例72.03%，僅為新發個案接受化療之比例，而忽略復發個案之族群；然而本報告經文獻搜尋，復發三陰性乳癌患者接受化療之比例約為67至76%[11, 13]，與新發個案接受化療之比例相近，因此本報告同建議者採72.03%估算曾接受化療之比例，推估第一年約為420人至第五年520人。

(4) BRCA 檢測

有關 BRCA 基因檢測率，本報告認為倘若本品納入給付，因為病人須經基因檢測才能使用本品，檢測率可能會提高，但建議者僅假設 50% 的病人會接受 BRCA 檢測，本報告認為可能會低估病人數，因此暫將檢測率調高為 70% 進行推估。另有關 BRCA1/2 突變比例，本報告經文獻搜尋結果顯示介於 10-30% 不等[7, 14, 15]，因認為 BRCA1/2 突變比例推估具有不確定性，因此本報告在基礎案例分析先採用建議者設定之 15%，並進行敏感度分析。依據上述，本報告推估經基因檢測具 BRCA1/2 突變之人數第一年約為 45 人至第五年 55 人。

3. 本品使用人數

本報告認為建議者市佔率假設95%應屬合理，並以此預估本品使用人數約為第一年42人至第五年52人。

4. 本品年度藥費

本報告認為建議者估算年度藥費假設合理，以本品建議價格及仿單建議劑量，1 mg 口服每天服用 1 次，每月使用 30 天，並依 EMBRACA 臨床試驗之三陰性乳癌族群使用本品之無惡化存活期中位數 5.8 個月估算療程藥費，預估本品納入給付後的年度藥費約為第一年 4,800 萬元至第五年約 5,800 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

5. 被取代藥品費用

建議者於取代藥品之價格及建議劑量引用不正確，導致取代藥品費用計算有誤。本報告以二線化療藥品，包含capecitabine、gemcitabine、eribulin估算取代藥費，依化療藥品現行給付價格及仿單建議用法用量，以及EMBRACA臨床試驗之三陰性乳癌族群使用化療藥品之無惡化存活期中位數2.9個月估算藥費，預估本品可以取代的藥品費用約為第一年670萬元至第五年830萬元。

6. 其他醫療費用

使用本品須先進行BRCA基因檢測，預估本品納入給付後，將增加相關檢測費用，故會增加對健保之整體財務影響。然而目前此檢測尚未納入給付，因此本報告未將檢測費用納入計算。

7. 財務影響

綜上所述，以年度藥費扣除取代藥費後，預估本品的財務影響約為第一年4,100萬元至第五年約5,000萬元。

8. 敏感度分析

(1) BRCA1/2 突變比例

若依據文獻調整BRCA1/2突變的比例為28.5%[15]，則本品使用的人數約為第一年80人至第五年100人，財務影響則約為第一年7,800萬元至第五年約9,600萬元。

(四) 經濟評估結論

1. 主要醫療科技評估組織評估報告：截至2020年7月24日止，僅澳洲PBAC有相關評估報告，其於2019年11月的報告中不建議收載talazoparib用於治療具BRCA基因突變、HER2陰性之局部晚期或轉移性乳癌病人，因PBAC委員會認為talazoparib儘管在PFS具中等效益，但由於整體OS數據尚不完整，且整體的ICER過高。
2. 於財務影響估算部分，本報告認為建議者於用藥人數有低估的疑慮，經調整相關參數後，預估本品納入給付後，預估本品使用人數第一年42人至第五年52人，年度藥費約為第一年4,800萬元至第五年約5,800萬元，扣除取代藥費之財務影響約為第一年4,100萬元至第五年約5,000萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2020 年 9 月的健保署藥品專家諮詢會議討論後，建議本品納入健保給付，因此本報告依據專家諮詢會議初核價格重新估算財務影響，並考量已給付藥品 Lynparza 可能被取代的藥費後，預估本品使用人數約為第一年 42 人至第五年 52 人，年度藥費約為第一年 4,700 萬元至第五年 5,800 萬元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 160 萬元至第五年 200 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Scheme TPB. Talazoparib: Capsule 250 micrograms (as tosilate), Capsule 1 mg (as tosilate); Talzenna® .
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/talazoparib-capsule-250-micrograms-as-tosilate-capsule>. Accessed June 23, 2020.
2. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(8): 753-763.
3. 國民健康署. 癌症登記線上互動查詢系統.
<https://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx>. Accessed.
4. 國民健康署. 癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Accessed.
5. 台灣癌症登記中心. 長表特定因子(SSF)分布統計.
<http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5>. Accessed.
6. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research* 2007; 13(15): 4429-4434.
7. Lin PH, Chen M, Tsai LW, et al. Using next-generation sequencing to redefine BRCAness in triple-negative breast cancer. *Cancer Science* 2020; 111(4): 1375.
8. Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, et al. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum* 2020; 4(1): pkz085.
9. Lin C, Chien S-Y, Kuo S-J, et al. A 10-year follow-up of triple-negative breast cancer patients in Taiwan. *Japanese journal of clinical oncology* 2012; 42(3): 161-167.
10. Lin C, Chien S-Y, Chen L-S, Kuo S-J, Chang T-W, Chen D-R. Triple negative breast carcinoma is a prognostic factor in Taiwanese women. *BMC cancer* 2009; 9(1): 192.
11. Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Medical oncology* 2013; 30(1): 388.
12. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of*

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- clinical oncology* 2008; 26(8): 1275-1281.
13. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113(10): 2638-2645.
 14. Geredeli C, Yasar N, Sakin A. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer patients with high genetic risk in Turkish population. *International journal of breast cancer* 2019; 2019.
 15. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Annals of surgical oncology* 2013; 20(10): 3254-3258.