

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****HYLOVIS LIPO MULTI****Emulsion stérile pour usage ophtalmique
topique**

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 4 avril 2023**

Faisant suite à l'examen du 4 avril 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 4 avril 2023

Demandeur : TRB CHEMEDICA (France)**Fabricant** : HORUS PHARMA (France)

Flacon multidose stérile de 15 mL sans conservateur, code ACL 3760054331020

L'essentiel

Indications retenues	Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kérato-conjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères). Dans cette indication, l'utilisation d'HYLOVIS LIPO MULTI n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Aucune nouvelle donnée clinique spécifique ou non n'a été retenue. Les données de matériovigilance ont été actualisées.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	

<p>– Spécifications techniques</p> <p>– Modalités de prescription et d'utilisation</p>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :</p> <ul style="list-style-type: none"> – prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente ; – prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription. <p>Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, HYLOVIS LIPO MULTI peut être utilisé pendant 4 mois.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p>Population cible</p>	<p>Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.</p>

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte et prestation associé	5
4. Service rendu (SR)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	8
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	9
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	9
5.1 Spécifications techniques minimales	9
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	10
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	10
6.1 Comparateur retenu	10
6.2 Niveau d'ASR	10
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	11
8. Durée d'inscription proposée	11
9. Population cible	11

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Flacon multidose de 15 mL (environ 460 gouttes) **sans** conservateur, code ACL 3760054331020.

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

« *Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels.* ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont : « *les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans la même indication* ».

1.4.3 ASR revendiquée

Il est revendiqué une « *absence d'amélioration du service rendu (ASR V)* ».

2. Historique du remboursement

HYLOVIS LIPO MULTI a été évalué pour la première fois par la Commission en 2018. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 23/01/2019 (Journal officiel du 25/01/2019).

¹ Arrêté du 23/01/2019 portant inscription de l'émulsion pour usage ophtalmique HYLOVIS LIPO MULTI de la société TRB CHEMEDICA au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 25/01/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 04/04/2023]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par LNE/G-MED (n°0459), France.

3.2 Description

HYLOVIS LIPO MULTI est une émulsion stérile. Sa composition qualitative et quantitative est reprise dans le tableau suivant :

Composant	Concentration
Hyaluronate de sodium	0,180 g
Triglycérides	0,165 g
Lécithine	0,035 g
Acide lipoïque	0,010 g
Hydroxypropyl méthylcellulose	0,100 g
Citrate de sodium	Ajustement pH 7,4
Acide citrique	Ajustement pH 7,4
Hydroxyde de sodium	Ajustement pH 7,4
Chlorure de sodium	Ajustement osmolarité 149 mOsmol/L
Eau pour préparation injectable	Jusqu'à 100 mL

La stérilité de la solution est assurée par un flacon muni d'un embout constitué d'une membrane en silicone permettant d'éviter la contamination microbienne.

3.3 Fonctions assurées

Hydratation et lubrification de la surface oculaire.

3.4 Acte et prestation associé

Sans objet.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 09/10/2018², la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR, sur la

² HAS. 2018. [Lien internet](#) [consulté le 04/04/2023]

base de l'étude spécifique de Baudoin (protocole, plan d'analyse statistique et rapport d'étude détaillés disponibles). Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en simple insu (évaluateur indépendant) visant à montrer la non-infériorité de l'émulsion DM05 en version multi-doses (composition qualitative et quantitative identique à HYLOVIS LIPO MULTI) par rapport à OPTIVE sur un critère objectif de quantification des lésions de kératite à J35. Quatre-vingts patients avaient été randomisés et la durée totale du suivi était de 3 mois.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Cinq études non spécifiques ont été fournies :

- Trois méta-analyses (Yang Y.-J. *et al.* 2021³, Yan W. *et al.* 2020⁴ et Hynnekleiv L. *et al.* 2022⁵) dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de l'acide hyaluronique dans les substituts lacrymaux.
- L'étude de Roszkowsha A. *et al.* 2022⁶ prospective, randomisée, en simple insu, avait pour objectif de suivre les effets d'un collyre à base de molécules antioxydantes et mucomimétiques.
- L'étude Carracedo G. *et al.* 2019⁷, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'effet de 3 concentrations d'acide hyaluronique sur la hauteur et la profondeur du ménisque lacrymal. Cette étude incluait des patients exempts de tout trouble oculaire avec une durée de suivi après instillation très courte (10 minutes).

Ces études n'ont pas été retenues dans la mesure où l'effet placebo (effet lié à l'excipient) est démontré dans le contexte de la sécheresse oculaire. L'efficacité et la sécurité d'un substitut lacrymal ne peut être objectivé qu'avec des études spécifiques dans les indications revendiquées.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Une seule étude spécifique a été fournie.

L'étude de Szegedi S. *et al.* 2018⁸ contrôlée, randomisée, en simple insu (évaluateur en aveugle) et en 3 groupes parallèles (NEOVIS TOTAL MULTI⁹ *versus* VISMED MULTI¹⁰ *versus* HYDRABAK¹¹) avait pour objectif d'étudier les effets de l'instillation d'une goutte de chacun des traitements sur l'épaisseur du film lacrymal et d'en comparer les temps de rémanence sur la surface de l'œil jusqu'à 240 minutes de suivi. Cette étude ne permettant pas de caractériser l'efficacité et la sécurité jusqu'à 3 mois de suivi conformément aux exigences de la CNEDiMTS, elle n'a pas été retenue.

³ Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A meta-analysis of the efficacy of hyaluronic acid eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar;18(5):2383.

⁴ Wen Y, Zhang X, Chen M, Han D. Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020 May;9(3):927-939.

⁵ Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, Moschowits E, Tønseth KA, Dartt DA, *et al.* Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol*. 2022 Dec;100(8):844-860.

⁶ Roszkowska AM, Spinella R, Oliverio GW, Postorino EI, Signorino GA, Rusciano D, *et al.* Effects of the topical use of the natural antioxidant alpha-lipoic acid on the ocular surface of diabetic patients with dry eye symptoms. *front biosci (Landmark Ed)*. 2022 Jun 27;27(7):202.

⁷ Carracedo G, Pastrana C, Serramito M, Rodriguez-Pomar C. Evaluation of tear meniscus by optical coherence tomography after different sodium hyaluronate eyedrops instillation. *Acta Ophthalmol*. 2019 Mar;97(2):e162-e169.

⁸ Szegedi S, Scheschy U, Schmidl D, Aranha Dos Santos V, Stegmann H, Adzhemian N, *et al.* Effect of single instillation of two hyaluronic acid-based topical lubricants on tear film thickness in Patients with dry eye syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018 Nov;34(9):605-611.

⁹ Dispositif médical identique à HYLOVIS LIPO MULTI aussi bien en ce qui concerne le conditionnement que la composition qualitative et quantitative.

¹⁰ Solution à base de 0,18% d'acide hyaluronique.

¹¹ Solution saline à 0,9% (NaCl).

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

L'étude de Szegedi S. *et al.* 2018⁸ n'a relevé aucun événement indésirable à 240 minutes de suivi quel que soit le groupe de traitement.

Matériorvigilance

Les données issues de la matériorvigilance rapportées pour HYLOVIS LIPO MULTI et NEOVIS TOTAL MULTI concernent la période s'étalant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2022.

Au niveau européen et français, un taux d'incidence < 0,001% a été rapporté avec un total de 19 événements indésirables : 5 picotements, 4 visions floues, 5 brûlures à l'instillation, 1 inflammation, 1 eczéma sur la paupière, 1 irritation, 1 allergie et 1 prurit.

4.1.1.5 Bilan des données

Aucune nouvelle étude clinique n'a été retenue. Les données de matériorvigilance ont été actualisées et ne remettent pas en cause le profil de sécurité et d'efficacité d'HYLOVIS LIPO MULTI.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de la sécheresse oculaire repose sur :

- la correction des facteurs favorisant autant que possible (médicaments, facteurs environnementaux) ;
- un traitement substitutif par larmes artificielles (chlorure de sodium), collyres ou gels ophtalmiques (carbomères, carmellose, hypromellose, povidone, chondroïtine sulfate).

Compte tenu de ses caractéristiques physico-chimiques, HYLOVIS LIPO MULTI est proposé en cas de sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche après échec des larmes artificielles de faible viscosité et des gels utilisés dans la suppléance lacrymale (type carbomères), au même titre que les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

Dans les cas sévères, à ces substituts lacrymaux peuvent être associés des inserts ou l'obstruction des points lacrymaux par des clous méatiques.

HYLOVIS LIPO MULTI est un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles montrent l'intérêt d'HYLOVIS LIPO MULTI dans le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'œil sec est décrit comme un désordre du film lacrymal dû au déficit ou à l'évaporation excessive de larmes entraînant des altérations de la surface oculaire dans l'aire de la fente palpébrale et s'accompagnant de symptômes d'inconfort oculaire¹².

La sécheresse oculaire a été redéfinie en 2017 par le Dry Eye WorkShop II, un groupe d'experts internationaux, comme « une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques »¹³.

Les symptômes de la sécheresse oculaire peuvent être une douleur, une démangeaison, une sensation de corps étranger, une brûlure, une photophobie et un inconfort général.

La sécheresse oculaire, quelle que soit son étiologie, peut être à l'origine d'une kératite et/ou d'une conjonctivite.

Le diagnostic du stade de la sécheresse oculaire repose sur un faisceau de présomptions englobant le test de Schirmer (quantification de la sécrétion lacrymale), le temps de rupture du film lacrymal (évaluant la stabilité du film lacrymal), l'imprégnation des structures oculaires par un colorant visant à évaluer les altérations de la surface oculaire (fluorescéine, rose Bengale ou vert de Lissamine).

La gravité de la sécheresse oculaire repose sur l'importance des lésions de kératoconjonctivite sèche objectivées par un test colorimétrique (l'ulcération cornéenne étant un facteur de gravité) et l'importance de la composante inflammatoire associée. Les symptômes oculaires constituent également un marqueur de la gravité de la maladie et ne sont pas systématiquement corrélés à la mesure objective de la kératoconjonctivite sèche.

Le syndrome de l'œil sec, quel que soit son stade, entraîne une altération de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :

- entre 3,9 et 93% selon les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015¹⁴
- entre 5 et 50% selon les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017¹⁵.

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (données épidémiologiques variant selon l'origine ethnique des patients, prévalence plus élevée chez la femme...), de leur âge (augmentation de la prévalence avec l'âge) et principalement des critères qui ont été retenus pour définir la sécheresse oculaire et les examens diagnostics qui ont été utilisés pour la caractériser.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées et permettent d'évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire de grade modéré à sévère chez des patients âgés :

¹² Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21:221-232.

¹³ Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283.

¹⁴ Pisella PJ, Baudoin C, Hoang-Xuan, Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire – Rapport SFO 2015. ELSEVIER MASSON. 720 p.

¹⁵ Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Na KS et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3) :334-365.

- l'étude ALIENOR mettant en évidence chez des patients de plus de 73 ans une prévalence de l'œil sec objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de 44,9%¹⁶;
- l'étude MONTRACHET mettant en évidence chez des patients d'âge moyen de 82 ans une prévalence de sécheresse oculaire objectivée par la présence d'au moins 2 signes cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère¹⁷.

4.2.3 Impact

Le traitement de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche présente un intérêt de santé publique compte tenu de sa fréquence. HYLOVIS LIPO MULTI élargit l'arsenal thérapeutique du traitement substitutif de la sécheresse oculaire dont les causes sont multiples (involution sénile de la glande lacrymale, déficit hormonal, traitement médicamenteux, maladies générales telles que le Gougerot-Sjögren...).

L'émulsion à usage ophtalmique HYLOVIS LIPO MULTI répond à un besoin déjà couvert par les autres substituts lacrymaux déjà inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les substituts lacrymaux, dont HYLOVIS LIPO MULTI fait partie, ont un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence de la sécheresse oculaire et du caractère de gravité des lésions de kératite ou de kératoconjonctivite sèche.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription d'HYLOVIS LIPO MULTI sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque et des indications suivantes : Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels (type carbomères).

Dans cette indication, l'utilisation d'HYLOVIS LIPO MULTI n'est pas indiquée chez des patients porteurs de lentilles de contact.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

¹⁶ Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor study. Acta Ophthalmol. 2014;82(6):e429-36.

¹⁷ Ferrero A, Alassane S, Binguet C, Breillon L, Acar N, Arnould L, et al. Dry eye disease in the elderly in a French population-based study (the Montrachet study: Maculopathy, Optic Nerve, nutrition, neurovascular and HEarT diseases): prevalence and associated factors. Ocul Surf;2018;16(1);112-119.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Dans le cadre de l'indication retenue à la LPPR pour les produits de ce type :

- prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kératoconjonctivite sèche, notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente ;
- prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. À l'issue de cette période, réévaluation idéalement par un ophtalmologiste pour un éventuel renouvellement de prescription.

Il est en effet noté que des médecins de spécialité autre que l'ophtalmologie sont prescripteurs (analyse des données du système national des données de santé (SNDS)) :

Année	Ophtalmologie	Médecine générale	Spécialité non codée	Autres spécialités
2017	63%	14%	19%	4%
2018	62%	15%	19%	4%
2019	61%	15%	21%	3%
2020	68%	26%	0,5%	5,5%
2021	69%	25%	1%	6%

Dans le cadre d'un renouvellement de prescription, cela peut s'expliquer par la difficulté d'accès à un ophtalmologiste ainsi que des situations cliniques particulières pouvant induire une sécheresse oculaire avec kératite ou kératoconjonctivite sèche.

Par ailleurs, après ouverture du flacon multidose, HYLOVIS LIPO MULTI peut être utilisé pendant 4 mois.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Les comparateurs retenus sont les autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau d'ASR

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un substitut lacrymal par rapport à un autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) d'HYLOVIS LIPO MULTI par rapport aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

Les données épidémiologiques relatives à la prévalence de l'œil sec sont disparates.

Aucune étude épidémiologique n'a été retrouvée sur la population générale française. En ce qui concerne la prévalence du syndrome de l'œil sec d'intensité modérée à sévère, les études MONTRACHET et ALIENOR l'estiment entre 34,57 et 44,9%¹⁶ de la population âgée de plus de 75 ans en France. Cette tranche de population représente entre 2,1 et 2,7 millions de personnes. Cette estimation est une estimation basse car elle ne concerne que les patients âgés de plus de 75 ans.

Par ailleurs, une estimation de la population rejointe a été réalisée après analyse des données du SNDS concernant la prescription des codes¹⁸ relatifs aux substituts lacrymaux inscrits sur la LPP. Au total, le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement (au moins une ordonnance) pour un substitut lacrymal inscrit sur la LPPR dans les indications admises ou non remboursement s'élève à :

- 2 101 461 pour l'année 2017 ;
- 2 335 985 pour l'année 2018 ;
- 2 650 499 pour l'année 2019 ;
- 2 840 603 pour l'année 2020 ;
- 3 248 549 pour l'année 2021.

Au regard des données épidémiologiques françaises, la population cible est estimée comme étant supérieure à 2,7 millions de patients par an en France. En effet, cette estimation ne concerne que les patients de plus de 75 ans alors que l'indication retenue s'adresse également à des patients plus jeunes.

¹⁸ Codes LPPR concernés: 1100028, 1100650, 1109259, 1113976, 1115171, 1119750, 1128239, 1129003, 1130124, 1130160, 1132471, 1135498, 1136925, 1144617, 1146190, 1159257, 1163922, 1164956, 1165507, 1165660, 1167400, 1168581, 1180263, 1192020.