

약제 영양급여의 적정성 평가결과

sodium hyaluronate hydrogel cross-linked by hexamethylenediamine (as sodium hyaluronate 0.1g)
(하이알플렉스주(헥사메틸렌디아민으로가교결합된히알루론산나트륨겔),
신풍제약주식회사)

제형, 성분·함량:

- 1 프리필드시린지(5mL) 중, 헥사메틸렌디아민으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔 3571.43mg(히알루론산나트륨으로서 100mg)

효능·효과

- 슬관절의 골관절염

약제급여평가위원회 심의일

2025년 제10차 약제급여평가위원회: 2025년 10월 2일

- 약제 급여기준소위원회 심의일: 2025년 5월 23일, 2025년 9월 22일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “슬관절의 골관절염”에 허가받은 약제로, 12주차 통증 점수 등 고려시 대체약제와 임상적 유용성에 차이가 있다고 보기 어려우며, 신청금액이 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표1의2] 보건의료에 미치는 영향을 고려한 평가가 필요한 약제의 평가기준이 적용된 금액보다 저렴하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

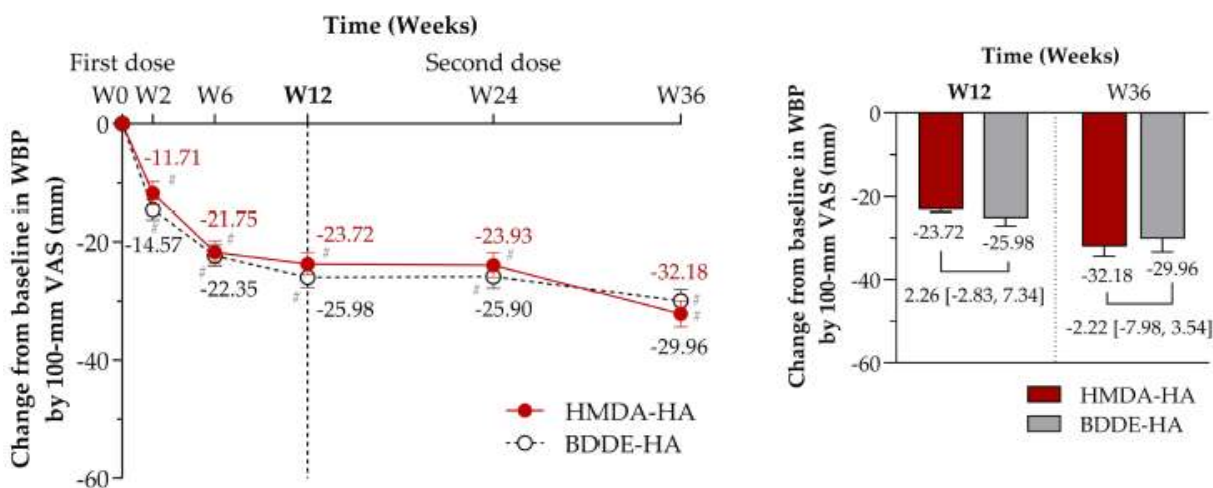
- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “슬관절의 골관절염”에 허가 받은 약제로, BDDE 가교 히알루론산나트륨겔 등이 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
 - 신청품은 히알루론산인 N-아세틸-D-글루코사민과 D-글루쿠론산으로 이루어진 반복 단위가 선형으로 연결되어 있는 생체고분자 물질로서 안구의 유리액, 관절의 활액 등에 많이 존재하며, 관절 내 주사 시 윤활제 및 충격 흡수제로 작용하여 관절통증을 경감시키고, 관절 기능을 개선시킴.
 - ※ 신청품을 직접 언급하고 있는 교과서 및 임상진료지침은 없으며, 히알루론산 주사에 대한 교과서 및 임상진료지침은 다음과 같음.
 - 교과서¹⁾에서는 슬관절내 히알루론산 주사는 논쟁의 여지가 있지만 임시적인 증상완화를 제공할 수 있다고 언급하고 있고, 다른 교과서²⁾에서는 히알루론산 주사는 경증-중등도 슬관절염에 고려될 수 있으나, 비싸고 효과에 대한 근거가 엇갈린다고 언급함.
 - 임상진료지침
 - NICE(2022)³⁾에서는 근거부족으로 슬관절염에 히알루론산 주사를 권고하지 않음.
 - ACR/AF(2021)⁴⁾에서는 안전성문제와 임상적이익 미입증에 따라, 히알루론산을 포함한 생물학적 주사제치료를 권고하지 않음.
 - AAOS(2021)⁵⁾에서는 증상이 있는 슬관절염에 히알루론산 주사를 일상적 사용으로 권고하지 않음 (권고강도: Moderate).
 - ✓ 고분자량과 저분자량 제형 간, 또한 가교결합 유무에 따른 효과 차이는 없었음.
 - OARSI(2019)⁶⁾에서는 슬관절염에 히알루론산 주사를 기저질환이 없는 환자는 Level 2(Low consensus)로, 위장장애 또는 심혈관계 질환을 동반하거나, 고령일 경우

Level 1B(High consensus)로 권고하고 있음.

- ESCEO(2019)⁷⁾ 가이드라인 에서는 NSAIDs 등이 사용 금기 이거나, 치료 반응이 충분치 않을 경우 히알루론산 주사를 권고함(weak recommendation).
- RACGP(2018)⁸⁾ 가이드라인 에서는 슬관절염에 히알루론산 주사를 조건부 비권고함 (근거수준: Low).

- [SP-HA-003, 신청품 vs. 시노비안주]⁹⁾ 경증 및 중등증의 슬관절염 환자(n=223)¹⁰⁾를 대상¹¹⁾으로 신청품과 시노비안주의 유효성과 안전성 비교를 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험¹²⁾을 시행한 결과,

- (비열등성 기준) LS Mean Difference¹³⁾의 양측 95% 신뢰구간의 상한이 미리 설정한 비열등성 한계 기준치인 10mm 보다 작으면 신청군의 치료효과가 대조군에 비해 비열등하다고 판단
- (1차 평가지표¹⁴⁾)
 - ✓ (PPS군) 기저치 대비 12주 차의 WBP 변화량의 LS mean (SE)은 시험군에서 -23.72(1.88)mm, 대조군에서 -25.98(1.76)mm로 두 군 간 LS Mean Difference는 2.26mm[95% CI - 2.83~7.34, p=0.3825]로 대조군 대비 비열등함을 입증함.



- (2차 평가지표¹⁵⁾)
 - ✓ 기저치 대비 2, 6, 24, 36주 시점 WBP 변화량의 LS mean(SE)은 PPS군, FAS군에서 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군 간 차이를 보이지 않았음.
 - ✓ (PPS군) 기저치 대비 12주 시점 부종변화량의 LS mean(SE)은 대조군이 유의하게 높은 변화량을 보였고, 12주 시점 압통변화량에서 신청품군이 유의하게 높은 변화량을 보인 것 외에는, 모든 결과지표에서 통계적으로 유의한 군 간 차이를 보이지 않았음.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 교과서, 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 DVS cross-linked Hyaluronic Acid, BDDE cross-linked sodium hyaluronate gel, Sodium hyaluronate 20mg 및 25mg을 선정함.
- (소요비용) 신청품은 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표1의2] 보건의료에 미치는 영향을 고려한 평가가 필요한 약제의 평가기준²³⁾에 해당하며, [redacted]

- 신청약가: [redacted] 원
- 대체약제 가중평균가: [redacted] 원
- 평가금액: [redacted] 원

○ 재정 영향²⁴⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도 약 [redacted] 원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액²⁷⁾이 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도 약 [redacted] 원 증가할 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가²⁸⁾에 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표1의2] 보건의료에 미치는 영향을 고려한 평가가 필요한 약제의 평가기준²⁹⁾이 적용된 금액³⁰⁾ 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로, 신청품 도입 후 절대재정소요금액³¹⁾은 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도 약 [redacted] 원이며, 대체약제 대체로 인해 재정소요금액³²⁾이 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도 약 [redacted] 원 증가할 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약으로, 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.

References

- 1) Ferri's Clinical Advisor 2026
- 2) Conn's Current Therapy 2025
- 3) NICE guideline - Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. 2022.10.19
- 4) Osteoarthritis Management: Updated Guidelines from the American College of Rheumatology and Arthritis Foundation 2021
- 5) American Academy of Orthopaedic Surgeons, Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline. August 31, 2021
- 6) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis, Osteoarthritis and Cartilage 27 (2019) 1578-1589
- 7) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), Seminars in Arthritis and Rheumatism 49 (2019) 337-350
- 8) The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018.
- 9) Kim K-I, et al. A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-Inferiority Trial of a Novel Single-Injection Intra-Articular HMDA-Cross-linked Hyaluronate Gel for Knee Osteoarthritis. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(12):4384. <https://doi.org/10.3390/jcm14124384>
- 10) 시험대상자 수

시험대상자	신청품군(명)	시노비안군(명)	Total(명)	시험대상자	신청품군(명)	시노비안군(명)	Total(명)
Randomization Set	109	114	223	Full Analysis Set	107	113	220
Safety Set	107	114	221	Per Protocol Set	83	95	178

- 1) Randomization Set: 스크리닝 번호를 부여받은 시험대상자 중 임상시험에 등록되어 무작위배정된 모든 시험대상자.
- 2) Safety Set: 임상시험용의약품을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자. 안전성 분석.
- 3) Full Analysis Set(FAS): 임상시험용의약품을 적어도 1회 이상 투여 받고, 최소 1회 이상의 유효성 평가 결과가 있는 모든 시험대상자. 유효성 분석 시에는 실제 투여와 상관없이 무작위배정된 군에 포함하여 분석.
 - 평균 연령은 63.48세였으며, 성별은 남성이 53명(24.09%), 여성이 167명(75.91%)
 - 평균 신장, 체중 및 체질량지수(BMI)(SD)는 각각 159.87(7.26)cm, 63.94(9.49)kg 및 24.96(2.87)kg/m²이었고, 흡연 및 음주 여부는 흡연자가 5명(2.27%), 음주자가 28명(12.73%)이었음. 가임기 여성 시험대상자는 12명(7.19%)
 - 선정된 슬관절은 왼쪽이 115명(52.27%), 오른쪽이 105명(47.73%)이었고, 켈그렌-로렌스 분류법에 따른 등급은 Grade I이 27명(12.27%), Grade II가 117명(53.18%), Grade III가 76명(34.55%)이었음
- 4) Per Protocol Set(PPS): FAS 중 임상시험 조기 중단 및 중도탈락되지 않고, 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상 시험 계획서에 따라 12주 방문을 완료한 모든 시험대상자.

11) 대상환자 기준

포함기준	배제기준
1) 만 40세 이상인 성인 남성 및 여성 2) 6개월 이내 X-ray 검사 결과가 켈그렌-로렌스 분류법(Kellgren & Lawrence scale grade) 중 I-III에 해당하는 슬 골관절염 환자 3) American College of Rheumatology (ACR)의 임상학적 진단 기준에 따라 단측 또는 양측 슬관절염을 진단받은 환자로 슬관절 통증이 있으며 다음 중 3가지 이상의 조건을 만족하는 자 <ul style="list-style-type: none"> • 50세 이상의 환자, 30분 미만의 조조강직, 움직임 시 마찰음, 골압통, 골비대, 촉진시 발열부위 없음 4) 양측 슬관절 중 최소 하나의 관절에서 Weight Bearing Pain (WBP)-100 mm-VAS를 측정된 결과가 40 mm 이상인 자 5) 보행보조기에 의지하지 않고 걸을 수 있는 자	<ul style="list-style-type: none"> • Body mass index (BMI) 35 kg/m² 이상인 자 • 슬 골관절염 평가를 방해할 정도의 중증의 고관절 골관절염이나 다른 관절의 골관절염을 가진 자 • 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 질환을 동반한 경우 (패혈성 관절염, 류마티스성 관절염, 통풍 등) • 임신검사 결과 양성인 여성

12) 임상시험 기간 : 2021.04.12. - 2022.10.25

하이알플렉스주(HMDA-HA) 군	시노비안주(BDDE-HA) 군
프리필드시린지 (5ml)/1회 슬관절강 내 투여	프리필드시린지 (3ml)/1회 슬관절강 내 투여
<ul style="list-style-type: none"> 투여 전 기간: 스크리닝 4주(휴약기간 2주 포함) 총 2회 투여: 베이스라인 시점 1회, 베이스라인으로부터 24주 차에 추가 1회 투여 Follow-up: 베이스라인 시점 후 36주까지 추적관찰 	

13) LS (least square) Mean Difference : 최소 제곱 평균의 차이 (신청품군 - 대조군)

14) 기저치대비 12주 차 체중부하 통증(WBP-100mm-VAS)의 변화량에서 비열등성 평가

※ WBP-100mm-VAS (Weight Bearing Pain-100mm-Visual Analogue Scale)

- ‘체중부하시 통증’을 평가하기 위해 100mm 길이로 나타낸 시각적 통증 척도
- 통증이 없음(0mm) ~ 통증을 참을 수 없음(100mm)

15) 2차 주요 유효성 평가 변수

<ol style="list-style-type: none"> 1) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 WBP-100 mm-VAS의 변화량 2) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 휴식, 야간, 활동시 통증-100 mm-VAS의 변화량 3) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 시험대상자의 전반적인 평가(Patient global assessment)-100 mm-VAS의 변화량 4) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 시험자의 전반적인 평가(Investigator global assessment)-100 mm-VAS의 변화량 5) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (이하 WOMAC) 총점 및 항목 별* 점수(*통증(Pain), 신체적 기능(Function), 뻣뻣함(Stiffness))의 변화량 6) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 슬관절의 부종(Swelling), 관절선 압통(Joint-line tenderness on pressure), 슬관절의 운동범위(Range of motion) 변화량 7) 첫 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 구제약물 복용률 및 구제약물 투여량 8) 첫 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 WBP 반응률 8) 첫 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International (이하 OMERACT-OARSI) 반응률
--

16) 0 = none (no swelling, absent), 1 = mild (mild reaction on tests such as patella tap test), 2 = moderate (reaction on tests such as patella tap test), and 3 = severe (reaction on tests such as patella tap test, with severe swelling).

17) 0 = none (no pain), 1 = mild (some pain), 2 = moderate (some pain, with grimacing), and 3 = severe (some pain, with grimacing and withdrawal).

18) 반응률 : 기저치 대비 WBP 20mm 이상 또는 40%이상의 감소

19) OMERACT-OARSI : Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International

20) 대한류마티스학회()

21) 대한슬관절학회()

22) 약제급여기준 소위원회(2025년 9월 22일)

23) 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표1의2]보건의료에 미치는 영향을 고려한 평가가 필요한 약제의 평가기준 (보건복지부 고시, '25.3.4. 시행)

1. 적용대상

「제약산업 육성 및 지원에 관한 특별법」 제7조에 따른 혁신형 제약기업이 개발한 신약이 「약사법」 제35조의4제2항(우선심사 대상 지정)에 해당되어 식품의약품안전처장의 신속심사로 허가되었으며, 국내 임상시험 수행을 사유로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제1항제6호나목의 가고자로 제출대상에 해당되지 않은 경우 등

2. 평가기준

- 대상 약제의 임상적 유용성이 대체약제와 유사 또는 비열등한 경우

- 경제성평가 자료를 미제출하는 경우: 대체약제 상한금액 중 최고가(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)와 대체약제의 가중평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)×(100/53.55)로 가산된 금액 중 낮은 금액

「신약 등 협상대상 약제의 평가기준」

1.7. 보건의료에 미치는 영향을 고려하여 필요한 경우에 대한 평가기준

사후관리

약평위의 급여적정성평가 후 아래의 어느 하나에 해당하는 경우 상한금액 등 조정

- 정당한 사유 없이 WHO에서 추천하는 필수약품 또는 「약사법」 제2조에 따른 국가필수약품의 생산 또는 공급을 중단하는 경우
- 기타 보건의료에 미치는 영향을 고려하여 필요한 경우의 적용대상에 부합하지 아니하게 된 경우

※ 다만, 해당여부에 대한 입증자료를 매년 제출할 책임은 신청인에게 있으며, 자료 제출방법 및 시기 등 세부사항을 약제급여평가위원회에서 정함

24) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

25) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도(2026)	2차년도(2027)	3차년도(2028)
신청약제 예상 사용량(관)			

26) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가(원)

27) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가 - 대체약제 가중평균가)

28) 대체약제 가중평균가: 원

29) 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표1의2]보건의료에 미치는 영향을 고려한 평가가 필요한 약제의 평가기준 (보건복지부 고시, '25.3.4. 시행)

1. 적용대상
「제약산업 육성 및 지원에 관한 특별법」 제7조에 따른 혁신형 제약기업이 개발한 신약이 「약사법」 제35조의4제2항(우선심사 대상 지정)에 해당되어 식품의약품안전처장의 신속심사로 허가되었으며, 국내 임상시험 수행을 사유로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제1항제6호나목의 가고자료 제출대상에 해당되지 않은 경우 등

2. 평가기준
- 대상 약제의 임상적 유용성이 대체약제와 유사 또는 비열등한 경우

- 경제성평가 자료를 미제출하는 경우: **대체약제 상한금액 중 최고가(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)와 대체약제의 가중평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)×(100/53.55)로 가산된 금액 중 낮은 금액**

30) 평가금액: 원

- 대체약제 상한금액 중 최고가(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액, 원)와 대체약제의 가중평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액, 원)×(100/53.55)로 가산된 금액(원) 중 낮은 금액

31) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 평가금액(원)

32) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가 - 대체약제 가중평균가)