

Mesures médicales ;
maladie orpheline ; preuve
de l'efficacité ; mesure
nécessaire, simple et
adéquate

**Art. 61 let. c LPGA ; OIC
(Annexe I, ch. 383 et 453)**

La recourante a incontestablement droit à un traitement médical pour ses anomalies congénitales. La question est de savoir si l'instance précédente a confirmé à juste titre la décision de l'office AI **refusant la prise en charge des coûts de la greffe allogénique 12/12 MUD** du 16 janvier 2014 (c. 3).

Le TF relève que **dans le cas des maladies ultra-orphelines, il est reconnu que la preuve d'un bénéfice thérapeutique ne peut être fournie que dans une faible mesure** (c. 6.2). L'OFAS n'indique pas quelle autre méthode pourrait être décisive pour les maladies rares et les études y relatives sont manquantes. **La preuve scientifique apportée par le médecin pour l'approbation de la greffe de cellules souches doit être ici jugée satisfaisante** (c. 6.2).

Il reste à déterminer si cette greffe concernant le traitement des malformations congénitales reconnues selon l'Annexe 1, ch. 383 et 453 OIC est une **mesure nécessaire, simple et adéquate** (c. 7). Dans le cas d'espèce, plusieurs questions demeurent ouvertes et devaient être résolues par une expertise médicale d'un point de vue hématologique et immunologique en prenant en compte les données médico-scientifiques internationales, ce qui n'a pas été fait. Le TF relève qu'il n'est pas clair non plus, si – et si oui lesquelles, des alternatives de traitement étaient disponibles le 16 janvier 2014. En s'abstenant de clarifier les questions de fait médicalement pertinentes, l'autorité précédente a violé le principe de l'instruction selon l'art. 61 let. c LPGA (c. 8.5). Il s'en suit qu'un expert médical spécialisé devrait répondre aux questions restées en suspens en sur la base du dossier (c. 8.6).

Le TF admet partiellement le recours et renvoie la cause à l'autorité précédente pour une nouvelle décision.

Auteur : Charles Guerry, avocat à Fribourg

Beschwerde gegen den Entscheid des Versicherungsgerichts des Kantons Aargau vom 31. Mai 2018 (VBE.2017.718).

Sachverhalt:

A.

A.a. Die am 2. September 2009 geborene A. leidet unter anderem an einem peroxisomalen Defekt des bifunktionalen Proteins (autosomal-rezessiver Defekt des DBP/MFP2) sowie an angeborener Epilepsie und angeborenen cerebralen Lähmungen. Für die medizinische Behandlung verschiedener Geburtsgebrechen leistete die IV-Stelle des Kantons Aargau Kostengutsprache. Ebenso bejahte sie einen Anspruch auf Hilflosenentschädigung für Minderjährige wegen einer mittleren Hilflosigkeit mit Intensivpflegezuschlag von vier Stunden für die Dauer vom 1. Dezember 2012 bis 1. Februar 2015 (Verfügung vom 5. August 2014).

Im Dezember 2013 und Januar 2014 erfolgten die Anmeldungen der Geburtsgebrechen Ziff. 383 und 453 GgV Anhang (heredo-degenerative Erkrankungen des Nervensystems sowie angeborene Störungen des Fett- und Lipoprotein-Stoffwechsels). Die Invalidenversicherung übernahm die Kosten

für die Behandlung des Geburtsgebrechens Ziff. 383 GgV Anhang, verneinte jedoch einen Leistungsanspruch gestützt auf Ziff. 453 GgV Anhang (Verfügung vom 27. Januar 2015), einen Anspruch auf Stammzellentransplantation (SZT) und klinische Ernährung (Verfügung vom 26. Januar 2015) sowie Ernährungsberatung (Verfügung vom 28. Januar 2015).

Die gegen die drei Verfügungen vom 26., 27. und 28. Januar 2015 erhobene Beschwerde der A. hiess das Versicherungsgericht des Kantons Aargau mit Entscheid vom 13. Oktober 2015 teilweise gut, hob die Verfügung vom 27. Januar 2015 auf und wies die Sache diesbezüglich zur weiteren Abklärung und Neuverfügung im Sinne der Erwägungen an die IV-Stelle zurück (Dispositiv-Ziffer 1). Im Übrigen wies es die Beschwerde gegen die beiden Verfügungen vom 26. und 28. Januar 2015 ab (Dispositiv-Ziffer 2). Unter den Dispositiv-Ziffern 3 und 4 verlegte es die Gerichtskosten und sprach der Beschwerde führenden Versicherten eine Parteientschädigung zu.

Die dagegen gerichtete Beschwerde hiess das Bundesgericht mit Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 teilweise gut. Es hob auch die Dispositiv-Ziffern 2 bis 4 des kantonalen Gerichtsentscheids vom 13. Oktober 2015 sowie die Verfügungen der IV-Stelle vom 26. und 28. Januar 2015 auf und wies die Sache auch diesbezüglich zu neuer Verfügung an die IV-Stelle zurück.

A.b. Nach ergänzenden Abklärungen leistete die IV-Stelle unter anderem am 9. Juni 2017 Kostengutsprache für medizinische Massnahmen zwecks Behandlung des Geburtsgebrechens Ziff. 453 GgV Anhang für die Dauer vom 7. Januar 2014 bis 28. Februar 2029. Am 11. August 2017 hielt die IV-Stelle ersatzweise anstelle der gerichtlich aufgehobenen Verfügungen vom 26. und 28. Januar 2015 an der Ablehnung des Leistungsgesuchs in Bezug auf die am 16. Januar 2014 durchgeführte allogene 12/12-MUD-Stammzellentransplantation und deren Folgemassnahmen (klinische Ernährung mit Zubehör und Ernährungsberatung) fest.

B.

Die gegen die Verfügung vom 11. August 2017 erhobene Beschwerde der A. wies das Versicherungsgericht des Kantons Aargau ab (Entscheid vom 31. Mai 2018).

C.

Mit Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten lässt A. beantragen, der angefochtene Gerichtsentscheid und die Verfügung vom 11. August 2017 seien aufzuheben. Ihr sei im Rahmen der medizinischen Massnahmen zwecks Behandlung der Geburtsgebrehen Ziff. 383 und 453 Kostengutsprache für die Stammzellen- bzw. Knochenmarktransplantation sowie für deren Folgemassnahmen (klinische Ernährung mit Zubehör und Ernährungsberatung) zu erteilen.

Während das Bundesamt für Sozialversicherungen (BSV) auf Beschwerdeabweisung schliesst, verzichten die Vorinstanz und die IV-Stelle auf eine Vernehmlassung.

D.

Mit Eingabe vom 15. November 2018 nimmt die Beschwerdeführerin zur Vernehmlassung des BSV Stellung und reicht verschiedene Unterlagen ein.

Erwägungen:

1.

Die Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten kann wegen Rechtsverletzungen gemäss Art. 95 f. BGG erhoben werden. Das Bundesgericht wendet das Recht von Amtes wegen an (Art. 106 Abs. 1 BGG). Es legt seinem Urteil den Sachverhalt zugrunde, den die Vorinstanz festgestellt hat (Art. 105 Abs. 1 BGG), und kann deren Sachverhaltsfeststellung nur berichtigen oder ergänzen,

wenn sie offensichtlich unrichtig ist oder auf einer Rechtsverletzung im Sinne von Art. 95 BGG beruht und die Behebung des Mangels für den Ausgang des Verfahrens entscheidend sein kann (Art. 97 Abs. 1 und Art. 105 Abs. 2 BGG). Unter Berücksichtigung der Begründungspflicht (Art. 42 Abs. 1 und 2 BGG) prüft es nur die geltend gemachten Rügen, sofern die rechtlichen Mängel nicht geradezu offensichtlich sind, und ist jedenfalls nicht gehalten, wie eine erstinstanzliche Behörde alle sich stellenden rechtlichen Fragen zu untersuchen, wenn diese vor Bundesgericht nicht mehr aufgegriffen werden (BGE 134 I 65 E. 1.3 S. 67 f. und 313 E. 2 S. 315, je mit Hinweisen; Urteil 9C_166/2018 vom 11. Dezember 2018 E. 1).

2.

Neue Tatsachen und Beweismittel dürfen vor Bundesgericht nur so weit vorgebracht werden, als erst der Entscheid der Vorinstanz dazu Anlass gibt (Art. 99 Abs. 1 BGG), was in der Beschwerde näher darzulegen ist. Der vorinstanzliche Verfahrensausgang allein bildet noch keinen hinreichenden Anlass im Sinne von Art. 99 Abs. 1 BGG für die Zulässigkeit von unechten Noven, die bereits im kantonalen Verfahren ohne Weiteres hätten vorgebracht werden können. Tatsachen, die sich erst nach dem angefochtenen Entscheid ereigneten oder Urkunden, die erst nach diesem entstanden sind, können als echte Noven vom Bundesgericht nicht berücksichtigt werden (zum Ganzen: BGE 143 V 19 E. 1.2 S. 22 f. mit Hinweisen).

Die im November 2018 neu erstellten Berichte und Mails, welche die Beschwerdeführerin mit Eingabe vom 15. November 2018 einreicht, bleiben vor Bundesgericht als unzulässige echte Noven zum vorneherein unbeachtlich.

3.

Die Beschwerdeführerin hat unbestrittenermassen Anspruch auf medizinische Massnahmen zur Behandlung ihrer Geburtsgebrechen. Strittig ist, ob die Vorinstanz bei gegebener Aktenlage zu Recht die Verfügung der IV-Stelle vom 11. August 2017 bestätigte, womit Letztere die Kostengutsprache für die allogene 12/12-MUD-Stammzellentransplantation vom 16. Januar 2014 und deren Folgemaassnahmen (klinische Ernährung mit Zubehör und Ernährungsberatung) ablehnte.

4.

4.1. Das kantonale Gericht hat die für die Beurteilung der Streitsache relevanten Bestimmungen über die Gewährung medizinischer Massnahmen der Invalidenversicherung zur Behandlung von Geburtsgebrechen (namentlich Art. 3 Abs. 2 ATSG, Art. 13 IVG in Verbindung mit Art. 2 Abs. 3 GgV, Art. 14 IVG) zutreffend dargelegt. Darauf sowie auf E. 3 des Urteils 8C_881/2015 vom 22. April 2016 wird verwiesen.

4.2. Ergänzend ist auf Folgendes hinzuweisen:

4.2.1. Als medizinische Massnahmen, die für die Behandlung eines Geburtsgebrechens notwendig sind, gelten sämtliche Vorkehren, die nach bewährter Erkenntnis der medizinischen Wissenschaft angezeigt sind und den therapeutischen Erfolg in einfacher und zweckmässiger Weise anstreben (Art. 2 Abs. 3 GgV). Eine Behandlungsart entspricht bewährter Erkenntnis der medizinischen Wissenschaft, wenn sie von Forschern und Praktikern der medizinischen Wissenschaft auf breiter Basis anerkannt ist. Das Schwergewicht liegt auf der Erfahrung und dem Erfolg im Bereich einer bestimmten Therapie (BGE 123 V 53 E. 2b/aa S. 58; vgl. BGE 115 V 191 E. 4b S. 195 f., je mit Hinweisen). Die für den Bereich der Krankenpflege entwickelte Definition der Wissenschaftlichkeit findet prinzipiell auch auf die medizinischen Massnahmen der Invalidenversicherung Anwendung (Urteile 8C_523/2016 vom 27. Oktober 2016 E. 2.2, 9C_190/2013 vom 23. April 2013 E. 2.2.1, 8C_590/2011 vom 13. Juni 2011 E. 2.4).

4.2.2. Der in Art. 2 Abs. 3 GgV enthaltene Verhältnismässigkeitsgrundsatz beschlägt die Relation zwischen den Kosten der medizinischen Massnahme einerseits und dem mit der Eingliederungsmassnahme verfolgten Zweck andererseits. Dieser Aspekt der finanziellen Angemessenheit ist mit dem Kriterium der Einfachheit gemeint, wogegen die Zweckmässigkeit namentlich voraussetzt, dass die Massnahme unter medizinischen und praktischen Gesichtspunkten geeignet ist, bei der versicherten Person zum angestrebten Erfolg zu führen (Urteil 9C_13/2009 vom 6. Oktober 2009 E. 4, in: SVR 2010 IV Nr. 10 S. 31; vgl. auch SILVIA BUCHER, Eingliederungsrecht der Invalidenversicherung, 2011, S. 173 f. Rz. 274 mit diversen Hinweisen). Eine rein betragsmässige Begrenzung der notwendigen Massnahme kommt rechtsprechungsgemäss nur dann in Frage, wenn zwischen der Massnahme und dem Eingliederungszweck ein derart krasses Missverhältnis bestünde, dass sich die Übernahme der Eingliederungsmassnahme schlechthin nicht verantworten liesse (BGE 122 V 377 E. 2b/cc S. 380 mit Hinweis). Zu beachten ist, dass die Geburtsgebrechen in der Invalidenversicherung eine Sonderstellung einnehmen. Denn Versicherte können gemäss Art. 8 Abs. 2 in Verbindung mit Art. 13 Abs. 1 IVG bis zum vollendeten 20. Altersjahr unabhängig von der Möglichkeit einer späteren Eingliederung in das Erwerbsleben die zur Behandlung von Geburtsgebrechen notwendigen medizinischen Massnahmen beanspruchen. Eingliederungszweck ist die Behebung oder Milderung der als Folge eines Geburtsgebrechens eingetretenen Beeinträchtigung (BGE 115 V 202 E. 4e/cc S. 205; BUCHER, a.a.O., S. 128 f. Rz. 200 und S. 174 f. Rz. 276, je mit Hinweisen; MEYER/REICHMUTH, Bundesgesetz über die Invalidenversicherung [IVG], 3. Aufl. 2014, Rz. 10 zu Art. 13 IVG; Urteil 8C_664/2014 vom 21. Mai 2015 E. 2.2). Angesichts fehlender Behandlungsalternativen erachtete das Bundesgericht die Übernahme einer operativen Beinverlängerung um (maximal) zehn Zentimeter zwecks Behandlung einer Kleinwüchsigkeit in der Ausprägung eines Turner-Syndroms (Ziff. 488 GgV Anhang) mit Kostenfolgen von mindestens Fr. 140'000.- (ohne postoperative Nachsorge und Physiotherapie) durch die Invalidenversicherung noch als verhältnismässig (vgl. Urteil 8C_664/2014 vom 21. Mai 2015 E. 4.2).

5.

Nach unbestrittenen Angaben der Beschwerdeführerin betragen die geschätzten Kosten für die SZT circa Fr. 200'000.-. Fest steht, dass die Versicherte an einem peroxisomalen Defekt des bifunktionalen Proteins (DBP) leidet. Bei diesem autosomal-rezessiven Defekt des DBP/MFP2 handelt es sich um eine ausserordentlich seltene Krankheit ("Ultra Orphan Disease"; vgl. dazu Urteil 9C_572/2013 vom 27. November 2013 E. 4.2) mit einer Inzidenz von 1:100'000. Sie nimmt einen progredienten neurodegenerativen Verlauf mit infauster Prognose, ohne dass andere wirksame Behandlungsmethoden vorliegen (Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 E. 4.4). Dieser Gesundheitsschaden fällt laut angefochtenem Entscheid unbestritten nicht nur unter den übergeordneten Begriff der "heredo-degenerativen Erkrankungen des Nervensystems" gemäss Ziff. 383 GgV Anhang, sondern auch unter denjenigen der "angeborenen Störungen des Fett- und Lipoprotein-Stoffwechsels" nach Ziff. 453 GgV Anhang (vgl. dazu nunmehr die rechtskräftige Verfügung der IV-Stelle vom 9. Juni 2017). Der DBP-Mangel gehört - wie auch die X-chromosomal gebundene Adrenoleukodystrophie (X-ALD) - zum Formenkreis der sogenannten peroxisomalen Erkrankungen. Beide Erkrankungen führen zum Untergang der weissen Hirnsubstanz (Leukodystrophie), wobei der entzündlichen Begleitreaktion ein wesentlicher Stellenwert in der Krankheitsprogression zukommt. Laut Vorinstanz ist unbestritten, dass die SZT bei der X-ALD eine wissenschaftlich anerkannte Therapiemethode darstellt, wenn sie in einem frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird. In Bezug auf den Gesundheitszustand der Versicherten steht fest, dass knapp drei Jahre nach Durchführung der allogenen SZT vom 16. Januar 2014 klinisch sowohl eine vermehrte Infektanfälligkeit als auch Anzeichen einer GvHD (Graft-versus-Host-Disease) ausgeschlossen und gleichzeitig eine vollständige Immunrekonstitution sowie ein vollständiger Spenderchimärismus erreicht werden konnten (Bericht der Dr. med. F. vom Kinderspital C. vom 30. Mai 2017). Die MRI-Untersuchungsergebnisse vom 5. Februar 2016 zeigten im Vergleich zu jenen vom 26. Februar 2015 keine Progredienz der Leukodystrophie mehr. Weder Verwaltung noch Vorinstanz haben bisher aufgezeigt, inwiefern konkrete Behandlungsalternativen zur SZT vom 16. Januar 2014 zur Verfügung

gestanden wären.

6.

6.1. Das kantonale Gericht bestätigte mit angefochtenem Entscheid, die IV-Stelle habe zu Recht die SZT vom 16. Januar 2014 nicht als medizinische Massnahme im Rahmen der Behandlung des anerkannten Geburtsgebrechens im Sinne der Ziff. 383 und 453 GgV Anhang (vgl. E. 3 hievor) übernommen. Es verneinte die medizinische Wissenschaftlichkeit der durchgeführten SZT in Bezug auf den hier behandelten autosomal-rezessiven Defekt des DBP/MFP2. Die Erkenntnisse aus der in der X-ALD-Behandlung wissenschaftlich anerkannten Therapiemethode mittels SZT seien nicht auf das verwandte Krankheitsbild des hier diagnostizierten autosomal-rezessiven Defektes des DBP/MFP2 übertragbar. Schliesslich schloss es mit Blick auf eine allfällige analoge Anwendung der Off-Label-Use-Rechtsprechung (BGE 136 V 395) aus, dass sich gestützt darauf die Übernahme der SZT rechtfertigen lasse, weil es auch diesbezüglich an den erforderlichen medizin-wissenschaftlichen Grundlagen fehle, welche zum Nachweis eines hohen therapeutischen Nutzens in Bezug auf die hier strittige SZT notwendig wären.

6.2. Hiegegen macht die Beschwerdeführerin geltend, die strittige allogene 12/12 MUD-Blutstammzellentransplantation (SZT) vom 16. Januar 2014 sei von der Invalidenversicherung als medizinische Massnahme zur Behandlung der anerkannten Geburtsgebrehen gemäss Ziff. 383 und/oder 453 GgV Anhang zu übernehmen. Es sei in erster Linie eine medizinische Tatfrage, ob die konkrete medizinische Massnahme die Voraussetzungen der Wissenschaftlichkeit, Einfachheit und Zweckmässigkeit nach Art. 2 Abs. 1 Satz 2 IVV und Art. 2 Abs. 3 GgV erfülle. Vor der SZT vom 16. Januar 2014 sei die Indikation für die bei der Versicherten geplante Behandlung in Analogie zu angeborenen Stoffwechselerkrankungen, bei welchen die SZT bereits eine etablierte Therapieform darstelle, in einer internationalen Expertengruppe abgewogen und als einzige Therapieform mit einem möglichen dauerhaften Behandlungserfolg in Betracht gezogen worden. Das Gesuch für die Einleitung einer Fremdspendersuche habe von der Schweizerischen Kommission für Allogene Transplantation (KAT) geprüft und genehmigt werden müssen. Diese hätte nicht grünes Licht erteilt, wenn die Beschwerdeführerin nicht von einer schnell progredienten klinischen Verschlechterung bedroht und gleichzeitig ein wesentlicher positiver Einfluss der SZT zu erwarten gewesen wäre. Prof. Dr. med. D. habe die statistischen Heilungschancen gestützt auf die bekannten medizin-wissenschaftlichen Grundlagen auf 93% beziffert. Demgegenüber habe die IV-Stelle im Rahmen der Rückweisung ungenügende Abklärungen getätigt und damit den Untersuchungsgrundsatz verletzt. Sie habe die ausschlaggebenden Fragen nicht mittels fachmedizinischer Expertise beantworten lassen, sondern - nebst einer einfachen Anfrage an das Kinderspital C. betreffend Einordnung der Geburtsgebrehen - lediglich eine Stellungnahme bei der Aufsichtsbehörde des BSV eingeholt.

Zwar genüge die Argumentation mit dem Behandlungserfolg im konkreten Einzelfall ("post hoc ergo propter hoc") für die Begründung der Wirksamkeit einer medizinischen Massnahme nicht. Doch sei bei Ultra Orphan Diseases praxisgemäss anerkannt, dass der Nachweis eines therapeutischen Nutzens nur im geringen Ausmass erbracht werden könne. Hier seien nicht zwingend bereits Zwischenergebnisse von klinischen Studien erforderlich. Vielmehr müssten auch anderweitige veröffentlichte Erkenntnisse ausreichen, die wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen über die Wirksamkeit der in Frage stehenden Behandlung im neuen Anwendungsgebiet zulassen und aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlich hohen therapeutischen Nutzen bestehe. Obwohl der Wirkmechanismus der SZT bei der wissenschaftlich erforschten X-ALD nicht bewiesen sei, werde die SZT bei dieser Krankheit international etabliert als kausale Therapiemassnahme von der Invalidenversicherung bzw. der obligatorischen Krankenversicherung fraglos übernommen. Deshalb müsse das Gleiche auch bei der Behandlung eines peroxisomalen Defektes des bifunktionalen Proteins (DBP) gelten. In Bezug auf die Vernehmlassung des BSV vom 22. Oktober 2018 hält die Beschwerdeführerin fest, zwar räume das BSV ein, dass ein Health Technologie Assessment (HTA) wohl

die besten Evaluationsergebnisse liefern würde, aber im Verfahren zur Prüfung von medizinischen Leistungen bei seltenen Krankheiten nicht zielführend sein könnte. Doch zeige das BSV nicht auf, welches andere Verfahren bei seltenen Krankheiten massgebend sein könnte. Während das BSV das Expertenwissen von rein klinischen Ärzten - wie implizit des behandelnden Prof. Dr. med. D. - als jedenfalls allein nicht ausreichend bezeichne, nehme es für sich selber in Anspruch, über dieses Expertenwissen zu verfügen. Wenn das BSV die Auffassung vertrete, der Nachweis des therapeutischen Nutzens einer Behandlung könne nur im Zusammenspiel zwischen klinischen Studien und dem konkreten Therapieverlauf beurteilt werden, dann schliesse es generell eine Leistungspflicht für medizinische Massnahmen bei sehr seltenen Krankheiten aus, weil solche Studien hier eben gerade fehlen würden. Der hier erbrachte wissenschaftliche Nachweis des Prof. Dr. med. D. habe zumindest der KAT für die Bewilligung der SZT ausgereicht. Das müsse unter den gegebenen Umständen in analoger Berücksichtigung der bekannten medizin-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der X-ALD-Behandlung auch für die Übernahme der SZT als medizinische Massnahme im Sinne von Art. 2 Abs. 3 GgV genügen.

7.

Strittig ist demnach, ob die SZT vom 16. Januar 2014 mit Blick auf die Behandlung der anerkannten Geburtsgebrechen gemäss Ziff. 383 und 453 GgV Anhang eine notwendige, einfache und zweckmässige Vorkehr darstellt.

7.1. Dass die Übernahme einer allogenen Stammzellentransplantation durch die Invalidenversicherung als medizinische Massnahme nach Art. 2 Abs. 3 GgV nicht grundsätzlich auszuschliessen ist, sofern die Erfordernisse der Wissenschaftlichkeit, Einfachheit und Zweckmässigkeit zu bejahen sind (vgl. E. 4.2 hievore und Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 E. 3), ist bei gegebener Indikation mit Blick auf den Pflichtleistungskatalog gemäss KLV Anhang 1 nicht ernsthaft in Frage zu stellen. Denn die Ordnung von Art. 13 IVG stellt sachlich eine obligatorische eidgenössische Krankenpflegeversicherung für Geburtsgebrechen im Rechtssinne dar, wobei die Definition der Wissenschaftlichkeit im Sinne von Art. 2 Abs. 3 GgV prinzipiell dieselbe ist wie in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (MEYER/REICHMUTH, a.a.O., Rz. 11 u. 26 zu Art. 13 IVG).

7.2. Sowohl bei der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie (X-ALD) als auch beim hier diagnostizierten peroxisomalen Defekt des DBP bifunktionalen Proteins (autosomal-rezessiver Defekt des DBP/MFP2) handelt es sich um eine seltene, angeborene Stoffwechselkrankheit. Beide gehören zu den peroxisomalen beta-Oxidationsstörungen (ORPHA:79188 laut Klassifikation gemäss Orphanet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif_Simple.php?lng=DE, Internetseite besucht am 13. Februar 2019). Beide sind nicht bei den Indikationen aufgelistet, bei welchen die allogene Stammzellentransplantation nach KLV Anhang 1 als Pflichtleistung zu übernehmen ist. Denn bei beiden Gesundheitsstörungen handelt es sich um seltene Krankheiten mit einer Prävalenz von höchstens einer betroffenen Person unter 2000 Menschen. In der Schweiz leiden rund eine halbe Million Menschen an seltenen Krankheiten, wobei überwiegend Kinder betroffen sind (FRANZISKA SPRECHER, Seltene Krankheiten, in: Schweizerische Zeitschrift für Gesundheitsrecht, 2015, S. 220). Nur 10-30% der seltenen Krankheiten werden heute erforscht; aufgrund der lange vernachlässigten kleinen Patientenpopulationen spricht man denn auch von "verwaisten" Krankheiten (orphan diseases; FRANZISKA SPRECHER, a.a.O., S. 221).

7.3. Das durch die genom-basierte Forschung stark wachsende Verständnis von Krankheitsmechanismen führt zur Identifikation immer neuer Krankheitsbilder (FRANZISKA SPRECHER, a.a.O., S. 233). Als Folge davon müssen mehr Patientengruppen und damit (Unter-) Arten von Krankheiten unterschieden werden, wodurch die Anzahl Patientinnen und Patienten pro Krankheit abnimmt und mehr Krankheiten als selten eingestuft werden (FRANZISKA SPRECHER, a.a.O., S. 223). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob aus medizinisch zureichenden Gründen die behandelnden Ärzte der Versicherten die wissenschaftlichen Erfahrungen aus der X-ALD-Behandlung

mittels SZT auf die hier diagnostizierte verwandte peroxisomale beta-Oxidationsstörung übertragen durften. Denn dass die am 16. Januar 2014 durchgeführte SZT - wie prognostiziert - erfolgreich war, ist angesichts der unbestritten gebliebenen Ausführungen der Beschwerdeführerin nicht ernsthaft in Frage zu stellen. Ebenso unbestritten blieb, dass die SZT bei der X-ALD als kausale Therapiemassnahme international klar etabliert ist und von der Invalidenversicherung bzw. der obligatorischen Krankenpflegeversicherung fraglos übernommen wird, obwohl der Wirkmechanismus der SZT - auch bei der wissenschaftlich besser erforschten X-ALD - ebenfalls nicht bewiesen ist.

8.

8.1. Das kantonale Gericht verpflichtete die IV-Stelle laut Dispositiv-Ziffer 1 in Verbindung mit Erwägung Ziffer 4.2 des Rückweisungsentscheides vom 13. Oktober 2015 zu weiteren Abklärungen, insbesondere zur Einholung einer externen fachärztlichen Beurteilung (vgl. Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 E. 4.3). Allein schon weil die Zuordnung des Geburtsgebrechens zu den Ziffern 383 und/oder 453 GgV Anhang aus medizinischer Sicht unklar war, hielt es das Bundesgericht für verfrüht, bereits abschliessend über die Wissenschaftlichkeit, Einfachheit und Zweckmässigkeit (Art. 2 Abs. 1 IVV, Art. 2 Abs. 3 GgV) der im Streit liegenden Behandlungsmethode zu entscheiden (Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 E. 4.4). Entgegen der Vorinstanz erkannte das Bundesgericht auch ergänzenden Abklärungsbedarf in Bezug auf die mit Entscheid vom 13. Oktober 2015 verneinten Voraussetzungen des hohen therapeutischen Nutzens und der Wissenschaftlichkeit der SZT bei der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen. Insbesondere hielt das Bundesgericht fest, dass "die Verneinung der Wissenschaftlichkeit der SZT bei angeborenen Stoffwechselstörungen auf einer bei Erlass des angefochtenen Entscheides [vom 13. Oktober 2015] unvollständigen Abklärung des medizin-wissenschaftlichen Kenntnisstandes" zu beruhen scheine.

8.2. Die IV-Stelle tätigte mit Blick auf die veranlasste ergänzende Sachverhaltsabklärung zwischen Juni 2016 und April 2017 im Wesentlichen je eine Anfrage an den Regionalen Ärztlichen Dienst (RAD), das behandelnde Kinderspital C. und das BSV. In Bezug auf die offenen Fragen nach dem hohen therapeutischen Nutzen, nach der Wissenschaftlichkeit der SZT sowie nach der Übertragbarkeit der bewährten medizin-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Behandlung einer X-ALD mittels SZT auf die Behandlung der eng verwandten peroxisomalen Erkrankung eines autosomal-rezessiven Defekts der DBP/MFP2 hat weder die Verwaltung noch die Vorinstanz eine neutrale fachärztliche Expertise eingeholt. Auch finden sich bei den Akten keine Angaben zu konkreten Behandlungsalternativen mit Blick auf die am 16. Januar 2014 durchgeführte SZT. Die Einschätzungen des RAD (vgl. Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 E. 4.1), des BSV (vgl. Urteil 8C_881/2015 vom 22. April 2016 Sachverhalt lit. C und E. 4.4) und des Kinderspitals C. waren im Zeitpunkt der Rückweisung der Sache an die IV-Stelle längst bekannt. Insofern waren aus den zwischen Juni 2016 und April 2017 veranlassten Abklärungen der IV-Stelle in Bezug auf die offenen Fragen keine entscheidungswesentlichen neuen Erkenntnisse zu erwarten.

8.3. Das kantonale Gericht sah gemäss angefochtenem Entscheid in Bezug auf die offenen Fragen (E. 8.2 hievor) keinen ergänzenden Abklärungsbedarf. Es beschränkte sich vielmehr darauf, die im Wesentlichen bereits vor Erlass des Urteils 8C_881/2015 vom 22. April 2016 bekannt gewesenen Akten noch einmal eingehend zu würdigen und gestützt auf eigene Recherchen im Internet die Fragen nach dem hohen therapeutischen Nutzen und der Wissenschaftlichkeit der SZT sowie nach der Übertragbarkeit der bewährten medizin-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der X-ALD-Behandlung mittels SZT selber zu beantworten. Im Kern blieb die Vorinstanz bei ihrer schon im Entscheid vom 13. Oktober 2015 sinngemäss vertretenen Auffassung, wonach es sich bei der strittigen SZT angesichts der Seltenheit der Erkrankung mangels Erfahrungen aus der Anwendung dieser Behandlungsform um einen reinen Therapieversuch gehandelt habe. Das kantonale Gericht scheint mit dem BSV davon auszugehen, dass - auch bei einer Ultra Orphan Disease - für die Übernahme der Behandlung in jedem Falle zumindest Zwischenergebnisse von (publizierten) klinischen Studien zur Wirksamkeit der

konkreten Behandlungsform (hier: allogene SZT) in Bezug auf die anvisierte, exakt definierte Krankheitsausprägung erforderlich sind. Mit anderen Worten stellen sie sich auf den Standpunkt, anerkannte medizin-wissenschaftliche Erfahrungen aus der X-ALD-Behandlung mittels SZT seien nicht auf die Anwendung derselben Behandlungsform in Bezug auf die eng verwandte peroxisomale Erkrankung eines autosomal-rezessiven Defekts der DBP/MFP2 übertragbar. Dabei handelt es sich um eine medizinische Tatfrage. Zu Recht macht die Beschwerdeführerin geltend, praxisgemäss seien nicht unbedingt schon Zwischenergebnisse von klinischen Studien notwendig. Demnach genügen vielmehr auch anderweitige veröffentlichte Erkenntnisse, welche wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen über die Wirksamkeit der in Frage stehenden Behandlung im neuen Anwendungsgebiet zulassen und aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen hohen therapeutischen Nutzen besteht (GEBHARD EUGSTER, Die obligatorische Krankenversicherung, in: Soziale Sicherheit, SBVR Bd. XIV, 3. Aufl. 2016, S. 535 Rz. 420; BGE 142 V 326 E. 2.3.2.2 S. 330).

8.4. Soweit die Übernahme der SZT bei der X-ALD-Behandlung durch Invalidenversicherung und obligatorischen Krankenpflegeversicherung tatsächlich unbestritten ist (E. 7.3 i.f.), setzt dies zumindest bei dieser Indikation die Bejahung der medizinischen Tatfrage nach dem therapeutischen Nutzen (vgl. dazu BGE 142 V 325 E. 4.2 S. 332 mit Hinweis) dieser Behandlungsform voraus. Denn auch die X-ALD ist nicht bei jenen Indikationen in KLV Anhang 1 aufgelistet, bei welchen die allogene hämatopoietische Stammzellentransplantation als Pflichtleistung von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung zu übernehmen ist (vgl. auch E. 7.2 hievor). Zwar reicht für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der blosse Hinweis auf die Wirkung im Einzelfall nach der Formel "post hoc ergo propter hoc" praxisgemäss nicht aus (vgl. BGE 142 V 325 E. 2.3.2.2 S. 330 mit Hinweis). Doch bleibt mit Blick auf den hier zu beurteilenden Fall die medizinische Tatfrage bisher unbeantwortet, ob die medizin-wissenschaftlichen Erfahrungen aus der X-ALD-Behandlung mittels SZT aus zureichenden Gründen auf die nahe verwandte peroxisomale Erkrankung eines peroxisomalen Defektes des DBP bifunktionalen Proteins (autosomal-rezessiver Defekt der DBP/MFP2) übertragbar sind oder nicht. Von der Übertragbarkeit gingen die behandelnden Fachärzte nach dem aktuellsten Stand der Wissenschaft gestützt auf die damals vorhandene Datenlage offensichtlich aus. Immerhin führte Prof. Dr. med. E. bereits in ihrer Stellungnahme vom 17. Februar 2016 aus, bei einem bifunktionalen Proteindefekt, wie ihn die Versicherte aufweise, sei die SZT in absolute Parallelität zur X-ALD zu setzen. Demgegenüber stellt sich die Vorinstanz ohne fachärztlich fundierte Begründung auf den Standpunkt, die Übertragung der Erfahrungen aus der X-ALD-Behandlung sei "nicht ohne weiteres möglich". Es ist jedoch nicht nachvollziehbar, weshalb eine SZT bei der Behandlung von X-ALD weniger riskant sein sollte als bei der Behandlung der hier gegebenen Ausprägung einer Leukodystrophie. Prof. Dr. med. E. beanstandete schon am 17. Februar 2016 die vom BSV mit Vernehmlassung vom 4. Februar 2016 vertretene Auffassung, wonach die Datenlage aus der versuchsweisen Anwendung der SZT bei einigen weiteren Erkrankungen angeblich ohne Relevanz für die hier strittige Behandlungsmassnahme sei. Schliesslich steht fest, dass die strittige SZT einer Genehmigung der Indikation durch die Schweizerische Kommission für Allogene Transplantation bedurfte. Angesichts der gegebenen Umstände ist nicht nachvollziehbar, wie die behandelnden Ärzte die SZT vom 16. Januar 2014 als rein experimentellen Therapieversuch hätten durchführen sollen, wenn sie sich nicht zumindest auf minimale medizin-wissenschaftliche Erkenntnisse in Bezug auf Wirksamkeit und Zweckmässigkeit hätten abstützen können.

8.5. Die offenen Fragen (vgl. E. 8.2 hievor) sind bisher nicht durch eine neutrale fachärztlich-wissenschaftliche Expertise aus hämatologischer und immunologischer Sicht überzeugend und schlüssig unter Bezugnahme auf die gesamte Aktenlage im hier zu beurteilenden Fall sowie unter Berücksichtigung der internationalen, medizin-wissenschaftlichen Datenlage beantwortet worden. Dem angefochtenen Entscheid ist nicht zu entnehmen, dass aus neutraler fachärztlicher Sicht die SZT vom 16. Januar 2014 hinsichtlich des angestrebten therapeutischen Nutzens ohne ausreichende, wissenschaftlich nachprüfbar Erkenntnisse durchgeführt worden wäre. Letztlich geht es um die medizinische Tatfrage, ob die wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche offenbar für die Übernahme

der SZT durch die Invalidenversicherung und die obligatorische Krankenpflegeversicherung bei der Behandlung von X-ALD in ausreichendem Umfang und genügender Qualität vorhanden sind, analog für die Beurteilung der hier strittigen SZT vom 16. Januar 2014 herangezogen werden durften. Ebenso wenig ist ersichtlich, ob - und falls ja, welche - Behandlungsalternativen am 16. Januar 2014 zur Verfügung standen. Indem das kantonale Gericht auf die Klärung der medizinisch ausschlaggebenden Tatfragen verzichtete, hat es den Untersuchungsgrundsatz (Art. 61 lit. c ATSG; BGE 138 V 218 E. 6 S. 221 f. mit Hinweisen) verletzt. Soll ein Versicherungsfall ohne Einholung eines externen Gutachtens entschieden werden, so sind an die Beweiswürdigung strenge Anforderungen zu stellen. Bestehen auch nur geringe Zweifel an der Zuverlässigkeit und Schlüssigkeit der versicherungsinternen ärztlichen Feststellungen, sind ergänzende Abklärungen vorzunehmen (BGE 142 V 58 E. 5.1 i.f. S. 65 mit Hinweisen).

8.6. Das kantonale Gericht wird die offenen Fragen durch eine fachärztlich-spezialmedizinisch qualifizierte Expertise unter Berücksichtigung der Aktenlage beantworten lassen und hernach über die vorinstanzliche Beschwerde neu entscheiden.

9.

Die Rückweisung der Sache zu erneuter Abklärung gilt für die Frage der Auferlegung der Gerichtskosten sowie der Parteientschädigung als vollständiges Obsiegen im Sinn von Art. 66 Abs. 1 und Art. 68 Abs. 1 und 2 BGG (Art. 68 Abs. 2 BGG; BGE 141 V 281 E. 11.1 S. 312). Mithin hat die unterliegende IV-Stelle die Gerichtskosten zu tragen und der Beschwerdeführerin eine Parteientschädigung auszurichten.

Demnach erkennt das Bundesgericht:

1.

Die Beschwerde wird teilweise gutgeheissen und der Entscheid des Versicherungsgerichts des Kantons Aargau vom 31. Mai 2018 aufgehoben. Die Sache wird zu neuer Entscheidung an die Vorinstanz zurückgewiesen. Im Übrigen wird die Beschwerde abgewiesen.

2.

Die Gerichtskosten von Fr. 800.- werden der Beschwerdegegnerin auferlegt.

3.

Die Beschwerdegegnerin hat die Beschwerdeführerin für das bundesgerichtliche Verfahren mit Fr. 2800.- zu entschädigen.

4.

Dieses Urteil wird den Parteien, dem Versicherungsgericht des Kantons Aargau und dem Bundesamt für Sozialversicherungen schriftlich mitgeteilt.