

## REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir una cantidad, disminuir el riesgo de formación, o reducir un efecto, de un anticuerpo específico para una fosfatasa alcalina soluble (sALP) en un sujeto tratado con la sALP, el método comprende administrar una terapia que comprende un inhibidor de dihidrofolato reductasa (DHFR) y un anticuerpo anti-CD20 o fragmento de unión al antígeno de este al sujeto que reduce la cantidad, disminuye la formación, o reduce el efecto, del anticuerpo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de DHFR es metotrexato.
3. El método de la reivindicación 2, en donde el metotrexato se administra una vez cada 5 a 10 días.
4. El método de la reivindicación 3, en donde el metotrexato se administra una vez cada 7 días.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el metotrexato se administra a una dosificación de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>.
6. El método de la reivindicación 5, en donde el metotrexato se administra a una dosificación de aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo anti-CD20 es rituximab o fragmento de unión al antígeno de este.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este se administra una vez cada 5 a 10 días.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este se administra una vez cada 7 días.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este se administra a una dosificación de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>.

11. El método de la reivindicación 10, en donde el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este se administra a una dosificación de aproximadamente 375 mg/m<sup>2</sup>.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este se administra por vía intravenosa.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en donde el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este se interrumpe mientras el sujeto continúa recibiendo metotrexato.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende además administrar un inhibidor del proteasoma.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el inhibidor del proteasoma es bortezomib.

16. Un método para reducir una cantidad, disminuir el riesgo de formación, o reducir un efecto, de un anticuerpo específico para una fosfatasa alcalina soluble (sALP) en un sujeto tratado con la sALP, el método comprende administrar una terapia que comprende bortezomib y uno o ambos de un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR) y un anticuerpo anti-CD20 o fragmento de unión al antígeno de este al sujeto que reduce la cantidad, disminuye la formación, o reduce el efecto, del anticuerpo.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el método comprende administrar bortezomib y el inhibidor de DHFR.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el inhibidor de DHFR es metotrexato.

19. El método de la reivindicación 16, en donde el método comprende administrar bortezomib y el anticuerpo anti-CD20 o fragmento de unión al antígeno de este.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el anticuerpo anti-CD20 es rituximab o un fragmento de unión al antígeno de este.
21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15-20, en donde el bortezomib se administra dos veces cada 5 a 10 días.
22. El método de la reivindicación 21, en donde el bortezomib se administra dos veces cada 7 días.
23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en donde el bortezomib se administra a una dosificación de aproximadamente 0,2 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>.
24. El método de la reivindicación 23, en donde el bortezomib se administra a una dosificación de aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 0,7 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 1,3 mg/m<sup>2</sup>.
25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15-24, en donde el bortezomib se administra por vía intravenosa o por vía subcutánea.
26. El método de la reivindicación 25, en donde el bortezomib se administra por vía intravenosa en un bolo.

27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15-26, en donde el bortezomib se administra después de que el sujeto exhibe un empeoramiento de una puntuación de gravedad del raquitismo (RSS) de 1 o más puntos con respecto al valor de referencia.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15-27, en donde el bortezomib se interrumpe mientras el sujeto continúa recibiendo el metotrexato y/o el rituximab o fragmento de unión al antígeno de este.

29. El método de la reivindicación 28, en donde el bortezomib se interrumpe después de determinar que el sujeto ha sido tratado para el anticuerpo específico para la sALP.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la cantidad del anticuerpo específico para la sALP, su riesgo de formación, o su efecto se ha reducido en relación con antes del tratamiento.

31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde la terapia se administra para una duración de al menos 6 meses.

32. El método de la reivindicación 31, en donde la terapia se administra para una duración de al menos 12, 18, o 24 meses.

33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde la terapia se interrumpe.

34. El método de la reivindicación 33, en donde la terapia se interrumpe después de que el sujeto exhibe una disminución en el título de anticuerpo en al menos 2 etapas de titulación o se vuelve negativa y exhibe una mejora en una RSS de al menos 1 o más puntos con respecto al valor de referencia.

35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde la terapia comprende además administrar inmunoglobulina.

36. El método de la reivindicación 35, en donde la inmunoglobulina se administra una vez cada 5 a 10 días.

37. El método de la reivindicación 36, en donde la inmunoglobulina se administra una vez cada 7 días.

38. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35-37, en donde la inmunoglobulina se administra a una dosificación de aproximadamente 300 a aproximadamente 700 mg/kg.

39. El método de la reivindicación 38, en donde la inmunoglobulina se administra a una dosificación de aproximadamente 500 mg/kg.

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35-39, en donde la inmunoglobulina se administra por vía intravenosa.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35-40, en donde la inmunoglobulina se administra por vía intravenosa a una dosificación de aproximadamente 500 mg/kg una vez al mes mientras se recibe rituximab con o sin bortezomib.

42. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde la terapia comprende además administrar ácido fólico.

43. El método de la reivindicación 42, en donde el ácido fólico se administra una vez al día.

44. El método de la reivindicación 42 o 43, en donde el ácido fólico se administra a una dosificación de 1 mg.

45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en donde el ácido fólico no se administra el mismo día que el metotrexato.

46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 42-45, en donde el ácido fólico se administra por vía oral.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde la sALP se administra 1-7 veces por semana o cada dos semanas.

48. El método de la reivindicación 47, en donde la sALP se administra 2, 3 o 6 veces por semana.

49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, en donde el sALP se administra a una dosificación de 1 mg/kg/semana a 10 mg/kg/semana.

50. El método de la reivindicación 49, en donde la sALP se administra a una dosificación de aproximadamente 6 mg/kg/semana.

51. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde la sALP tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 1-3.

52. El método de la reivindicación 51, en donde la sALP tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1.

53. El método de la reivindicación 52, en donde la sALP tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1.

54. El método de la reivindicación 51, en donde la sALP tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2.

55. El método de la reivindicación 54, en donde la sALP tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2.

56. El método de la reivindicación 51, en donde la sALP tiene al menos 85 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3.

57. El método de la reivindicación 56, en donde la sALP tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3.

58. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde el sujeto ha sido tratado con una primera sALP y una segunda sALP que es diferente de la primera sALP.

59. El método de la reivindicación 58, en donde el segundo tratamiento con sALP comprendía una administración que era menos frecuente que el tratamiento que comprendía la primera sALP.

60. El método de la reivindicación 58 o 59, en donde al sujeto tratado con la sALP se le administró la sALP a una dosificación de 1 mg/kg/semana a 10 mg/kg/semana, y en donde el sujeto también se trató con una segunda sALP, diferente de la primera sALP, y la segunda sALP se administró a 20 mg, 35 mg, o 50 mg una vez cada 2 semanas.

61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 58-60, en donde la sALP tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1.

62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 58-61, en donde la segunda sALP tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2 o la sec. con núm. de ident.: 3.

63. El método de la reivindicación 62, en donde la segunda sALP tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2.

64. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde la administración de la sALP se interrumpe durante la administración de la terapia.

65. El método de la reivindicación 64, en donde la administración de la sALP se interrumpe durante aproximadamente 4 semanas.

66. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65, que comprende además monitorear un nivel del anticuerpo probando una muestra biológica del sujeto para determinar la presencia del anticuerpo.

67. El método de la reivindicación 66, en donde la muestra biológica es sangre, plasma, u orina.

68. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-67, que comprende además determinar si el sujeto está sufriendo una reducción en la eficacia de la sALP.

69. El método de la reivindicación 68, en donde la determinación de la reducción en la eficacia comprende medir una métrica, en donde un aumento o disminución en la métrica en relación con un valor de referencia indica que se reduce la eficacia de la sALP.

70. El método de la reivindicación 68 o 69, en donde la determinación de la reducción en la eficacia comprende medir uno o más de los niveles en sangre y/u orina de pirofosfato inorgánico (PPi) y piridoxal 5'-fosfato (PLP).

71. El método de la reivindicación 70, en donde los niveles de PPi y/o PLP se incrementan en relación con el valor de referencia.

72. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-71, en donde la determinación de la reducción de la eficacia comprende medir uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en hipomineralización, hipercalcinuria, deformidad esquelética, marcha de ánade, dolor óseo, fractura ósea, depósito de cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio, artritis, artropatía por pirofosfato, condrocalcinosis, periartrosis calcificante, pseudofractura, deformidades esqueléticas, hipotonía, debilidad muscular, complicaciones reumatoides, artritis, pseudogota, dificultades ambulatorias, dolor, pérdida prematura de dientes,

hipoplasia pulmonar, insuficiencia respiratoria, convulsiones, estatura, crecimiento, raquitismo, e inmunogenicidad.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el sujeto exhibe un empeoramiento de uno o más de los síntomas en relación con el valor de referencia.

74. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-73, en donde la determinación de la reducción en la eficacia comprende establecer que el sujeto no exhibe mala adherencia al tratamiento o técnica de inyección inadecuada, o no padece una deficiencia de vitamina D, desnutrición o enfermedad concomitante.

75. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-74, en donde la determinación de la reducción en la eficacia comprende realizar una evaluación de la calidad de vida.

76. El método de la reivindicación 75, en donde la evaluación de la calidad de vida se selecciona de uno o más del Cuestionario de cinco dimensiones EuroQol, Cuestionario de evaluación de la salud infantil, Instrumento de recolección de datos de resultados pediátricos, Índice de utilidad de la salud infantil 9D, Inventario de la calidad de vida pediátrica, Encuesta de salud de formulario corto 36, y Encuesta de salud de formulario corto 12.

77. El método de la reivindicación 76, en donde el sujeto exhibe una puntuación de evaluación de calidad de vida reducida en relación con el valor de referencia.

78. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68-77, en donde la determinación de la reducción en la eficacia comprende realizar una evaluación métrica física.

79. El método de la reivindicación 78, en donde la evaluación métrica física se selecciona de una o más de una Prueba de caminata de seis minutos (6MWT), Prueba Bruininks-Oseretsky de competencia motora 2.<sup>a</sup> edición (BOT-2), Escalas Bayley de desarrollo infantil, 3.<sup>a</sup> edición (BSID-III), análisis de la marcha, uso de una ayuda a la movilidad, Escalas del desarrollo motor 2 de Peabody (PDMS-2), o rayos X.

80. El método de la reivindicación 79, en donde el sujeto exhibe una puntuación de evaluación métrica física reducida en relación con el valor de referencia.

81. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 69-80, en donde el valor de referencia se calcula basado en un valor de la métrica en el sujeto antes de sufrir una reducción en la eficacia de la sALP, en un sujeto de referencia tratado con una sALP y sin un anticuerpo neutralizante contra una sALP, o en un sujeto de referencia al que no se le administró una sALP.

82. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-81, en donde el método comprende además determinar si el anticuerpo es un anticuerpo neutralizante.

83. El método de la reivindicación 82, en donde el método comprende además probar un efecto del anticuerpo neutralizante sobre una o ambas de la actividad catalítica y el direccionamiento óseo de la sALP en presencia del anticuerpo neutralizante.

84. El método de la reivindicación 83, en donde el sujeto exhibe actividad catalítica reducida y/o direccionamiento óseo de la sALP.

85. El método de la reivindicación 83 o 84, en donde la prueba comprende uno o más de un ensayo de cribado, un ensayo confirmatorio, un ensayo de valoración, y un ensayo de anticuerpos neutralizantes.

86. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-85, en donde el sujeto tiene un trastorno de mineralización ósea.

87. El método de la reivindicación 86, en donde el trastorno de mineralización ósea es hipofosfatasia (HPP).

88. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-87, en donde el sujeto es un joven, adulto, infante, o neonato.

89. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-88, en donde el sujeto tiene una fractura ósea, osteoporosis, esclerosteosis, condrocalcinosis, hipotonía, distrofia muscular de Duchenne, traqueobroncomalacia, convulsión, neurofibromatosis 1 (NF-1), craneosinostosis, o una enfermedad de debilidad muscular.

90. El método de la reivindicación 89, en donde la enfermedad de debilidad muscular es depósito de pirofosfato de calcio (CPPD) o hipofosfatemia familiar.