

Acelerar a descoberta de contraceptivos não hormonais: um grande desafio

"Essa é a ideia por trás dos Grand Challenges (Grandes Desafios) – fazer com que cientistas brilhantes concentrem-se nos problemas dos mais pobres, assumam alguns riscos e apresentem resultados." Bill Gates

"O planejamento familiar e o acesso à contracepção – incluindo informações, produtos e serviços – é uma questão que é muito importante para mim e que se tornou uma das minhas prioridades pessoais na fundação.

Creio que seja uma das questões mais urgentes do nosso tempo". Melinda Gates

Contexto

O planejamento familiar é uma das formas mais econômicas para reduzir a mortalidade materna, infantil e de lactentes, e contribui para a autonomia de mulheres e famílias e para a expansão de oportunidades de desenvolvimento econômico. Nas últimas décadas, houve melhorias enormes na saúde reprodutiva de mulheres em ambientes de poucos recursos. Os esforços globais aceleraram substancialmente o progresso em direção à meta de alcançar 120 milhões de usuárias adicionais de contraceptivos até 2020 nos países mais pobres do mundo, uma conquista que vale a pena comemorar. Apesar disso, estima-se que mais de 214 milhões de mulheres em países em desenvolvimento tenham uma necessidade não atendida de contraceptivos modernos.

Embora os métodos contraceptivos existentes para mulheres incluam opções excepcionalmente seguras e eficazes, nem todos os métodos são adequados ou aceitáveis para todas as mulheres em todas as fases da sua vida reprodutiva, e as preocupações com os efeitos colaterais indesejáveis continuam a ser uma barreira significativa para uma maior aceitação e uso continuado de tais métodos. Como resultado, as mulheres que desejam evitar a gravidez muitas vezes se veem sem opções viáveis que atendam suas necessidades. Em particular, mudanças nos padrões de sangramento uterino estão associadas ao uso de métodos contraceptivos hormonais e dispositivos intrauterinos de cobre e, quando isso é combinado com dificuldades de acesso e normas sociais ou religiosas relacionadas com o uso de contraceptivos ou sangramento menstrual, contribuem para altas taxas de descontinuação destes métodos (até 40% no primeiro ano de uso). Embora o conceito de desenvolvimento de um contraceptivo farmacêutico não hormonal com um perfil de tolerabilidade melhorado tenha sido promovido através de esforços de pesquisa e publicações, não houve uma busca sistemática por uma iniciativa focada em descoberta.

Objetivos

A Fundação Bill & Melinda Gates assumiu o compromisso de longo prazo de expandir as opções contraceptivas para as mulheres mais vulneráveis em ambientes de poucos recursos, através do desenvolvimento de novos métodos que melhor se alinhem com as preferências das mulheres. É necessária a inovação em produtos contraceptivos para atingir este objetivo. Especificamente, a ênfase deste trabalho deve ser o desenvolvimento de **agentes contraceptivos não hormonais seguros e eficazes, com melhor tolerabilidade geral e um perfil de efeitos colaterais diferenciado dos métodos hormonais**. Esta ênfase é baseada no entendimento de que a tolerância geral e os efeitos colaterais dos

métodos hormonais constituem barreiras reais e significativas para as mulheres agirem em relação as suas intenções reprodutivas.

Esta visão exige o estabelecimento de uma forte base de pesquisa sobre a qual se possa construir uma linha robusta de produtos candidatos, reconhecendo que a taxa de perda dos produtos no desenvolvimento pré-clínico e clínico será provavelmente substancial devido à alta qualidade exigida em segurança e eficácia. Visando definir um conjunto de recursos fundamentais de biologia reprodutiva e de descoberta em estágios iniciais, ideias inovadoras adquiridas de outros campos da ciência, e para melhorar a base de conhecimento necessária para apoiar esta iniciativa, a Fundação está lançando o Grand Challenge "Acelerar a descoberta de contraceptivos não hormonais" em 2020. O objetivo deste Grand Challenge é identificar novas abordagens e conceitos voltados à caracterização de novos alvos de fármacos contraceptivos, à identificação de compostos anticoncepcionais ativos úteis para validação de alvos e estudos de prova de princípios, e ao desenvolvimento de ferramentas de pesquisa novas e impactantes, com potencial de revolucionar o campo da P&D contraceptiva.

O resultado final intencionado pelo investimento da Fundação nesta área é a descoberta de novos fármacos candidatos que i) proporcionem contracepção segura e eficaz, ii) não dependam da administração sistêmica de hormônios esteroides reprodutivos nem ajam através da perturbação das vias dos esteroides sexuais, e iii) sejam adequados e apropriados para a implantação em um ambiente de poucos recursos. O foco deste Grand Challenge é melhorar amplamente o ecossistema de pesquisa para a descoberta de contraceptivos e promover ideias inovadoras e ousadas que possam acelerar a descoberta de fármacos neste campo. Não esperamos que, nessa fase inicial de financiamento, sejam identificados candidatos a novos produtos contraceptivos prontos para entrar em fase de desenvolvimento pré-clínico. Prevemos, no entanto, que os projetos financiados através deste Grand Challenge identificarão novas abordagens de descoberta de fármacos e tecnologias que ainda não foram efetivamente aplicadas à P&D contraceptiva. Esperamos reunir uma ampla gama de conhecimentos especializados de diversas disciplinas em um programa de pesquisa coordenado e colaborativo. É esperado, mas não garantido, que o sucesso desses esforços justifique um investimento adicional em um esforço mais amplo de descoberta de fármacos pela Fundação Bill & Melinda Gates, com o objetivo de desenvolver métodos contraceptivos não hormonais inovadores para melhor servir às necessidades das mulheres.

Abordagem

Apesar de as abordagens de descoberta de novos fármacos para outras indicações tornarem-se cada vez mais sofisticadas, estes avanços não foram aplicados ao campo de contraceptivos. Como resultado, barreiras técnicas críticas continuam a dificultar o progresso e a limitar a nossa capacidade de identificar eficazmente novos agentes contraceptivos. Estas barreiras são, entre outras:

- A incapacidade de replicar de forma adequada em laboratório uma série de processos reprodutivos multicelulares complexos para os fins de triagem de compostos (por ex., ovulação);
- Compreensão insuficiente dos alvos de fármacos contraceptivos associados com as vias principais de fertilidade, e uma falta de abordagens validadas e redimensionáveis para validar e analisar alvos em potencial;
- Falta de metodologias apropriadas de triagem fenotípica de médio a alto rendimento para a identificação de compostos que possam exercer um efeito contraceptivo potente;

- Falta de ensaios pré-clínicos in vitro e in vivo apropriados e biomarcadores para avaliar i) a eficácia dos agentes que visam mecanismos contraceptivos inovadores e ii) os efeitos colaterais potenciais dos novos agentes.

Acreditamos que esses desafios possam ser enfrentados, e que isso criará novas oportunidades significativas para a descoberta de fármacos contraceptivos. Procuramos aproveitar os avanços em outras áreas da biologia reprodutiva, tanto básicas como aplicadas, e tecnologias emergentes na descoberta de fármacos para definir um conjunto de recursos que possam apoiar um programa robusto de descoberta de fármacos. Não é nossa intenção definir recursos de ponta a ponta, totalmente integrados, para a descoberta de fármacos com instituições individuais através deste programa, mas sim financiar uma rede de pesquisadores, cada um trazendo uma abordagem única, e facilitar as interações entre parceiros para maximizar o impacto. Os candidatos devem ter isso em mente ao articular um plano de projeto e concentrar-se nos principais pontos fortes que a sua experiência, abordagem e tecnologia possam proporcionar. As propostas devem estar alinhadas com uma ou mais das áreas de foco de financiamento descritas abaixo.

Estamos procurando propostas que:

- Envolvam cientistas de diversas disciplinas, incluindo aqueles sem experiência no campo de P&D de contraceptivos;
- Demonstrem pensamento inovador através da aplicação ou incorporação de conceitos, métodos ou tecnologias que não estão sendo utilizados atualmente na descoberta de contraceptivos;
- Apresentem conceitos e estratégias incomuns, significativamente radicais na concepção, e ousados na premissa;

NÃO serão consideradas para financiamento:

- Propostas centradas no desenvolvimento de contraceptivos masculinos, incluindo trabalhos em abordagens baseadas em esperma que só poderiam ser aplicadas como métodos vaginais;
- Propostas que visam o endométrio para a prevenção da implantação embrionária;
- Propostas de sistemas inovadores de liberação de fármacos contraceptivos;
- Descoberta de moléculas adjuntas ou complementares destinadas à coadministração com esquemas contraceptivos hormonais;
- Estudos básicos de biologia reprodutiva humana sem uma ligação clara com a possibilidade de descoberta de contraceptivos não hormonais;
- Desenvolvimento pré-clínico ou clínico de compostos-líderes avançados e candidatos;
- Estudos de ciências sociais, marketing ou aceitabilidade relacionados com o uso e adoção de contraceptivos;

Os premiados deste Grand Challenge poderão ter a oportunidade de acessar outros recursos de financiamento, plataformas de tecnologia e redes de beneficiários da Fundação Gates para ajudar a apoiar seus projetos, intermediados pelo seu agente de programas da Fundação Gates. Os candidatos devem, da forma mais completa possível, descrever o que o projeto proposto apresentará dentro do âmbito da proposta e o trajeto potencial para o futuro, mesmo que isso englobe atividades que estão além do âmbito da oportunidade de financiamento atual. Os candidatos convidados a apresentar propostas completas após a revisão da Carta de Intenções (ver o Processo de Revisão conforme

detalhado nas Regras e Orientações) deverão incluir marcos críticos e decisões relevantes de avançar ou não para o projeto proposto.

Áreas de foco de financiamento:

1. Desenvolvimento de ensaios biológicos

Muitos aspectos da reprodução feminina continuam a ser um desafio para replicar ou modelar de modo utilizável, fisiologicamente relevante e altamente reprodutível, mas tais ferramentas e modelos serão fundamentalmente importantes para identificar e traçar o perfil dos alvos dos fármacos contraceptivos e dos compostos contraceptivos. Há necessidade de um conjunto de ferramentas de ensaios in vitro melhor, que possa recapitular o desenvolvimento de **oócitos e folículos, a seleção folicular, a ruptura/ovulação folicular, a formação do corpo lúteo, a dinâmica do complexo cumulus oophorus e a fertilização, incluindo eventos de perifertilização**. Os novos modelos devem concentrar-se na capacidade do ensaio de ser um bom candidato (tractability), bem como no estabelecimento de relevância fisiológica e na modelagem de características estreitamente relevantes do ambiente in vivo. Os candidatos que procuram desenvolver tais sistemas devem descrever claramente a abordagem planejada e como esta melhoraria os métodos existentes. A inclusão de abordagens para validar com amostras humanas ou informações genéticas/genômicas humanas seria vista favoravelmente. As propostas devem incluir uma discussão sobre como os ensaios serão padronizados, validados e escalonados, incluindo, sempre que possível, o uso de provas genéticas ou químicas como controles positivos para demonstrar resultados biologicamente relevantes após a perturbação do ensaio.

2. Identificação e validação de alvos de fármacos

Nas últimas duas décadas, as abordagens de descoberta de fármacos baseadas em alvos tornaram-se cada vez mais sofisticadas e poderosas, mas são necessárias abordagens adicionais e complementares para sustentar uma pipeline de alvos de fármacos potenciais e melhorar a nossa compreensão da biologia dos alvos. A ênfase será colocada em abordagens imparciais para identificar alvos potenciais de fármacos contraceptivos. Estes podem incluir, entre outros:

- a. Métodos baseados em RNAi ou CRISPR, utilizando um ensaio biológico robusto e relevante,
- b. genômica química ou proteômica ligando a atividade do composto de prova a caminhos específicos ou alvos de fármacos,
- c. análises da infertilidade humana como um caminho para identificar alvos de fármacos relevantes, ou
- d. abordagens com inteligência artificial para a identificação de alvos.

Os esforços de caracterização e validação do alvo devem concentrar-se na determinação de se algum gene em particular que seja crítico para um processo reprodutivo é vulnerável à inibição por um pequeno inibidor de moléculas (usando, por exemplo, técnicas de choque sintonizáveis ou de degradação induzível), pode provavelmente ser modulado com segurança por tal inibidor (incluindo avaliação de papéis no tecido somático e atividade de homólogos intimamente relacionados), e apresenta probabilidade de produzir o efeito contraceptivo desejado em níveis

realistas de inibição (em oposição à completa perda de função). Os candidatos devem descrever claramente os ensaios críticos, métodos ou abordagens que propõem para sustentar este trabalho, e descrever como tais abordagens produzirão dados convincentes e relevantes que poderão ser utilizados para apoiar a entrada de alvos identificados em atividades de descoberta de fármacos baseadas em alvos.

3. Genômica química, geração de provas, triagem piloto

A disponibilidade de compostos ativos que interfiram com as principais etapas da fertilidade abriria muitos caminhos para uma maior exploração biológica e validação de alvos, mas os métodos de triagem de pequenas bibliotecas de compostos para a descoberta de provas químicas são atualmente limitados. Serão consideradas propostas que proponham uma pequena triagem em escala piloto em sistemas complexos com a finalidade de identificar compostos ativos que interfiram com as principais funções reprodutivas. Os candidatos devem detalhar como os sistemas de triagem serão desenvolvidos, testados e validados em um formato adequado para testar compostos, e devem detalhar o tipo e a fonte das bibliotecas químicas que seriam utilizadas. Hipóteses biologicamente informadas podem ser propostas para selecionar bibliotecas centradas em mecanismos ou em classes-alvo como ponto de partida. Não consideraremos propostas para a triagem de um único alvo proposto, mas consideraríamos abordagens focadas em mecanismos que analisem múltiplos alvos envolvidos em um processo reprodutivo chave. Os candidatos devem então descrever uma abordagem para deduzir os alvos específicos dos compostos identificados em telas baseadas em células e demonstrar concordância entre a atividade baseada em alvos e a atividade funcional em sistemas *in vitro* validados.

4. Anticorpos contraceptivos

Embora o custo e a praticidade da terapêutica baseada em anticorpos tenha sido historicamente um desafio, particularmente para aplicação em um cenário de poucos recursos, novos avanços na extensão da meia-vida dos anticorpos e em uma produção econômica abrem a possibilidade de que os anticorpos possam ser uma opção mais utilizável no futuro, particularmente se usados em uma modalidade contraceptiva "sob demanda". Além disso, isso poderia permitir a consideração de alvos que, de outra forma, não seriam passíveis de serem controlados por inibidores de pequenas moléculas e poderia proporcionar uma janela de segurança melhorada. As propostas focadas em anticorpos contraceptivos devem articular claramente os dados que suportam a validação do alvo antígeno proposto, os métodos que seriam utilizados na identificação de anticorpos e os ensaios a utilizar relevantes para a determinação da função dos anticorpos.

(Obs.: a fundação não aceita propostas baseadas na imunização contraceptiva como modalidade de intervenção, embora tais abordagens possam ser aplicadas experimentalmente para validação do alvo).

5. Ferramentas de avaliação pré-clínica/ciência translacional

Além das atividades de descoberta de alvos e acertos, os aspectos a jusante do desenvolvimento de fármacos e produtos requerem consideração precoce para garantir a existência de

ferramentas e dados apropriados, uma vez que os compostos-líderes avançados e candidatos sejam identificados. Consideraríamos o financiamento de projetos que visem as seguintes questões:

- a. Identificação de **candidatos a biomarcadores de eficácia** para mecanismos de ação de contraceptivos não hormonais, incluindo marcadores bioquímicos ou de imagem, que possam ser aplicados a modelos pré-clínicos in vivo e, idealmente, que possam ser aplicáveis para validação em estudos clínicos em seres humanos.
- b. Melhoria da nossa compreensão e previsão da **farmacocinética do aparelho reprodutivo e dos tecidos reprodutivos** para ajudar na construção de modelos de PK/PD e permitir a seleção precoce de doses e a avaliação do risco de segurança.
- c. **Modelos in vivo** melhorados e utilizáveis para a eficácia contraceptiva que superam as limitações dos modelos existentes de roedores e primatas.
- d. Métodos inovadores para avaliação precoce da **segurança, toxicidade e risco de efeitos colaterais**, com ênfase especial no potencial de desregulação endócrina e efeitos colaterais hemorrágicos.

Existem claras sobreposições temáticas nas áreas de foco descritas acima, e ficaríamos satisfeitos em receber propostas que sejam dirigidas a diversas áreas de foco, desde que a proposta demonstre vigor em todas as áreas relacionadas do trabalho proposto.

Subvenção

Este pedido de propostas para os Grand Challenges pretende financiar propostas individuais em até 2 milhões de dólares e por um período máximo de 3 anos, com base no âmbito do projeto proposto. O orçamento proposto deve refletir de forma realista o trabalho técnico e os resultados do projeto em um prazo de 3 anos; em alguns casos, pode justificar-se um orçamento mais reduzido para estabelecer a prova inicial de conceito. Orçamentos e escopo podem ser negociados com os candidatos como parte do processo de revisão para garantir a capacidade da Fundação de financiar uma carteira robusta e equilibrada com o orçamento disponível existente (ver o Processo de Revisão conforme detalhado nas Regras e Diretrizes).

Os candidatos bem-sucedidos poderão ter a oportunidade de solicitar financiamento adicional no final do período de subsídio, com base no sucesso técnico, adequação da carteira e alinhamento estratégico contínuo com as prioridades da Fundação. Reservamo-nos o direito de determinar a qualificação para financiamento subsequente para esta chamada com base nestes critérios.