

Accélérer le développement de contraceptifs non hormonaux : un « *Grand Challenge* » (grand défi)

« C'est l'idée principale des Grands Challenges - diriger les scientifiques les plus brillants vers les problèmes des populations les plus pauvres, prendre quelques risques et obtenir des résultats. » Bill Gates

« La planification familiale et l'accès à la contraception - y compris aux informations, aux médicaments et aux services - représentent une demande qui me passionne et qui est devenue l'une de mes priorités personnelles à la fondation. Je crois fermement que c'est un des enjeux les plus pressants de notre époque. »
Melinda Gates

Présentation de fond

La planification familiale est l'un des moyens de réduire la mortalité maternelle, infantile et juvénile qui offre le meilleur retour sur investissement et contribue à l'autonomisation des femmes et des familles, ainsi qu'à une plus grande ouverture vers le développement économique. Au cours des dernières décennies, la santé des femmes sur le plan de la reproduction dans les régions à faibles ressources s'est considérablement améliorée. Grâce aux initiatives menées à l'échelle mondiale, nous avons enregistré une accélération considérable de l'avancée vers l'objectif de 120 millions de personnes supplémentaires utilisant des moyens de contraception d'ici 2020 dans les pays les plus pauvres du monde, un résultat qui mérite d'être célébré. Néanmoins, on estime que plus de 214 millions de femmes dans les pays en développement ont un besoin non satisfait de moyens de contraception modernes.

Les méthodes de contraception offertes actuellement aux femmes comprennent des options extrêmement sûres et efficaces, mais toutes les méthodes ne sont pas adaptées ou acceptables pour toutes les femmes à tous les stades de leur vie reproductive. De plus, les préoccupations concernant les effets secondaires indésirables restent un obstacle important à un meilleur taux d'adoption et à une utilisation continue des méthodes existantes. En conséquence, les femmes qui souhaitent éviter une grossesse se retrouvent souvent sans options viables qui puissent répondre à leurs besoins. En particulier, des changements dans les cycles menstruels sont associés à l'utilisation de méthodes contraceptives hormonales et de dispositifs intra-utérins en cuivre. Combinés aux difficultés d'accès et aux normes sociales ou religieuses liées à l'utilisation de contraceptifs ou aux règles, ces éléments contribuent à des taux élevés d'abandon de ces méthodes (jusqu'à 40 % dans la première année d'utilisation). Bien que la promotion du concept de développement d'un contraceptif pharmaceutique non hormonal mieux toléré en tant que solution de remplacement appropriée ait été assurée par le biais de recherches et de publications, on ne s'est pas attaché systématiquement à réaliser un effort de développement ciblé.

Objectifs

La Fondation Bill & Melinda Gates s'est engagée dans une vision à long terme ayant pour objectif de développer les options en matière de contraception pour les femmes les plus vulnérables dans les milieux à faibles ressources, en développant de nouvelles méthodes qui correspondent mieux à leurs préférences. Une innovation en matière de produits contraceptifs sera nécessaire pour atteindre cet objectif. Plus précisément, l'accent est mis sur le développement **d'agents contraceptifs non hormonaux sûrs et**

efficaces, présentant à la fois une meilleure tolérance générale et un profil d'effets secondaires différent de celui des méthodes hormonales. Cet effort est basé sur la compréhension du fait que la tolérance globale et les effets secondaires des méthodes hormonales constituent des obstacles réels et significatifs à la capacité des femmes à atteindre leurs objectifs en matière de reproduction.

Cette vision exige l'établissement d'une base de recherche solide permettant de développer une gamme robuste de produits candidats, en reconnaissant que le taux d'attrition des produits en développement préclinique et clinique sera probablement important en raison de la barre élevée fixée pour la sécurité et l'efficacité. Afin d'établir des capacités critiques en matière de biologie de la reproduction et de développement à un stade précoce, d'importer des idées nouvelles provenant d'autres domaines scientifiques et d'améliorer la base de connaissances nécessaire pour soutenir un tel effort, la fondation lance un nouveau grand défi « Accélérer le développement de contraceptifs non hormonaux » en 2020. L'objectif de ce grand défi est d'identifier de nouvelles approches et de nouveaux concepts visant à définir de nouvelles cibles pour les médicaments contraceptifs, à identifier des composés contraceptifs actifs utiles pour la validation des cibles et pour les études de vérification des principes, et à développer des outils de recherche nouveaux et efficaces susceptibles de révolutionner le domaine de la R&D en matière de contraception.

Le résultat final recherché qui motive les investissements réalisés par la fondation dans ce domaine est le développement de nouveaux médicaments candidats qui i) fournissent une contraception sûre et efficace, ii) ne reposent pas sur l'administration systémique d'hormones stéroïdes visant le système reproducteur ou agissent en perturbant les voies stéroïdiennes sexuelles, et iii) sont adaptés et appropriés pour un déploiement dans un contexte de ressources limitées. Ce grand défi vise à améliorer globalement l'écosystème de la recherche visant au développement de contraceptifs et à faire avancer des idées nouvelles et audacieuses susceptibles d'accélérer le développement de médicaments dans ce domaine. Nous ne pensons pas que de nouveaux produits contraceptifs candidats prêts à entrer en développement préclinique seront identifiés à ce stade précoce du financement. Nous prévoyons cependant que les projets financés dans le cadre de ce grand défi permettront d'identifier de nouvelles approches et technologies de développement de médicaments qui n'ont pas encore été appliquées efficacement à la R&D en matière de contraception. Nous prévoyons de mobiliser toute une gamme d'expertises interdisciplinaires variées dans le cadre d'un programme de recherche collaboratif et coordonné. Il est prévu, mais non garanti, que le succès de ces efforts pourra justifier un investissement supplémentaire dans un effort plus large de développement de médicaments par la Fondation Bill & Melinda Gates, dans le but de développer des méthodes contraceptives non hormonales innovantes pour mieux répondre aux besoins des femmes.

Approche

Les méthodes de développement de nouveaux médicaments pour d'autres indications deviennent de plus en plus perfectionnées, mais ces progrès n'ont pas été appliqués au domaine des contraceptifs. En conséquence, des obstacles techniques critiques continuent d'entraver les avancées et de limiter notre capacité à identifier efficacement de nouveaux agents contraceptifs. Ces obstacles incluent, entre autres, les suivants :

- l'incapacité à reproduire de manière appropriée en laboratoire un certain nombre de processus reproductifs multicellulaires complexes à des fins de criblage des composés (par exemple, l'ovulation) ;

- une mauvaise compréhension des cibles des médicaments contraceptifs associées aux principales voies de la fertilité, et un manque d’approches validées et évolutives pour valider et tester les cibles potentielles ;
- l’absence de méthodes appropriées de criblage phénotypique à moyen et haut débit pour identifier les composés capables d’exercer un effet contraceptif spécifique et puissant ;
- l’absence de tests précliniques in vitro et in vivo et de biomarqueurs appropriés pour évaluer i) l’efficacité des agents ciblant de nouveaux mécanismes contraceptifs et ii) les effets secondaires potentiels des nouveaux agents.

Nous estimons que ces défis peuvent être relevés et que cela créera de nouvelles perspectives importantes pour le développement de médicaments contraceptifs. Nous cherchons à tirer parti des progrès réalisés dans d’autres domaines de la biologie de la reproduction, tant fondamentale qu’appliquée, et des technologies émergentes en matière de développement de médicaments, afin d’établir un ensemble de capacités pouvant soutenir un programme fiable de développement de médicaments. Notre intention n’est pas d’établir, par le biais de ce programme, des capacités de développement de médicaments totalement intégrées de bout en bout avec des institutions individuelles, mais plutôt de financer un réseau de chercheurs, chacun apportant son approche personnelle, et de faciliter les interactions entre les partenaires afin de maximiser la portée du projet. Les candidats sont priés de tenir compte de ces éléments dans la formulation d’un plan de projet et de se concentrer sur les principaux atouts liés à leur expertise, leur approche et leur technologie. Les propositions doivent s’aligner sur un ou plusieurs des domaines prioritaires du financement décrits ci-dessous.

Nous recherchons des projets qui :

- font appel à et intéressent des scientifiques de diverses disciplines, y compris ceux et celles qui commencent à s’engager dans la R&D en matière de contraception ;
- font preuve d’une pensée novatrice en appliquant ou en incorporant des concepts, des méthodes ou des technologies qui ne sont pas actuellement utilisés dans le développement de contraceptifs ;
- présentent des concepts et des stratégies qui sortent des sentiers battus, sont radicales dans leur conception et audacieuses dans leur principe.

Nous n’envisagerons PAS de financer :

- des propositions axées sur le développement de contraceptifs masculins, y compris des approches fondées sur le sperme qui ne seraient appliquées qu’en milieu vaginal ;
- des propositions ciblant l’endomètre pour la prévention de l’implantation embryonnaire ;
- des propositions relatives à de nouveaux systèmes d’administration de médicaments pour la contraception ;
- le développement de molécules d’appoint ou de molécules complémentaires destinées à être administrées conjointement à des régimes contraceptifs hormonaux ;
- les études fondamentales portant sur la biologie de la reproduction humaine sans lien évident avec le développement de contraceptifs non hormonaux ;
- le développement préclinique ou clinique de pistes et de produits candidats déjà bien avancés ;
- les études de sciences sociales, de marketing ou d’acceptabilité liées à l’utilisation et à la prise de contraceptifs.

Les bénéficiaires de ce « Grand Challenge » seront éventuellement en mesure d'accéder à d'autres ressources financées par la Fondation Gates, à des plateformes technologiques et à des réseaux de bénéficiaires pour les aider à soutenir leurs projets, avec l'aide de leur responsable de programme à la Fondation Gates. Les candidats doivent décrire, de la manière la plus complète possible, ce que le projet proposé apportera dans le cadre de la proposition ainsi que la progression potentielle à venir, même si cela englobe des activités qui dépassent la portée des présentes possibilités de financement. Les candidats invités à soumettre des propositions complètes après l'examen de leur lettre d'intention (voir le processus d'examen détaillé dans le Règlement et lignes directrices) doivent se préparer à inclure les étapes critiques et les décisions pertinentes qui vont guider la poursuite ou non du projet proposé.

Priorités de financement :

1. Développement de tests biologiques

De nombreux aspects de la reproduction féminine restent difficiles à recréer ou à modéliser de manière traçable, physiologiquement pertinente et hautement reproductible, mais ces outils et modèles seront d'une importance fondamentale pour identifier et établir le profil des cibles des médicaments et des composés contraceptifs. Il est nécessaire de disposer d'un meilleur ensemble d'outils pour les tests in vitro qui puissent retracer **le développement des ovocytes et des follicules, la sélection des follicules, la rupture/ovulation folliculaire, la formation du corps jaune, la dynamique du complexe cumulus-ovocytes et la fécondation, y compris les événements liés à la périfécondation**. Les nouveaux modèles doivent se concentrer sur la traçabilité des tests ainsi que sur l'établissement de la pertinence physiologique et la modélisation des caractéristiques étroitement pertinentes de l'environnement in vivo. Les candidats qui souhaitent développer de tels systèmes doivent décrire clairement l'approche prévue et la manière dont celle-ci permettrait d'améliorer les méthodes existantes. Il serait apprécié d'inclure des approches de validation avec des échantillons humains ou des informations génétiques/génomiques humaines. Les propositions doivent inclure une discussion sur la façon dont les tests seront normalisés, validés et développés, en incluant, si possible, l'utilisation de sondes génétiques ou chimiques comme agents de contrôle positifs pour démontrer des résultats biologiquement pertinents suivant la perturbation lors des tests.

2. Identification et validation des cibles des médicaments

Au cours des deux dernières décennies, les approches de développement de médicaments basées sur des cibles sont devenues de plus en plus perfectionnées et puissantes, mais des approches supplémentaires et complémentaires sont nécessaires pour maintenir un réservoir de cibles potentielles pour les médicaments et améliorer notre compréhension de la biologie des cibles. L'accent sera mis sur l'utilisation d'approches impartiales pour l'identification de cibles potentielles des médicaments contraceptifs. Ces approches incluent, entre autres :

- a. des méthodes basées sur l'ARNi ou CRISPR utilisant un test biologique robuste et pertinent ;
- b. une protéomique ou génomique chimique reliant l'activité du composé de la sonde à des cibles ou à des voies d'accès spécifiques aux médicaments ;
- c. des analyses de l'infertilité humaine comme moyen d'identification de cibles pertinentes pour les médicaments, ou
- d. des approches d'identification des cibles basées sur l'intelligence artificielle.

Les efforts de caractérisation et de validation des cibles doivent se concentrer sur la détermination de la vulnérabilité d'un gène particulier, essentiel pour le processus de reproduction, à l'inhibition par une petite molécule inhibitrice (en utilisant, par exemple, des techniques de *knockdown* accordable ou de dégradation inductible), de sa capacité à être modulé en toute sécurité par un tel inhibiteur (y compris l'évaluation des rôles dans les tissus somatiques et de l'activité des homologues étroitement liés), et de sa capacité à fournir l'effet contraceptif souhaité à des niveaux d'inhibition réalistes (par opposition à une perte totale de fonction). Les candidats doivent décrire clairement les tests, méthodes ou approches critiques qu'ils proposent pour étayer ces travaux, et décrire comment ces approches produiront des données convaincantes et pertinentes qui pourraient être utilisées pour soutenir la participation de cibles identifiées à des activités de découverte de médicaments basées sur des cibles.

3. Génomique chimique, génération de sonde, dépistage pilote

La disponibilité de composés actifs qui interfèrent avec les étapes clés de la fertilité ouvrirait de nombreuses voies pour une exploration biologique plus poussée et la validation des cibles, mais les méthodes de dépistage dans de petites bibliothèques de composés pour le développement de sondes chimiques sont actuellement limitées. Seront examinées des propositions de dépistage à petite échelle dans des systèmes complexes afin d'identifier les composés actifs qui interfèrent avec les principales fonctions de la reproduction. Les candidats doivent préciser comment les systèmes de dépistage seront développés, testés et validés dans un format adapté à l'essai des composés, et doivent préciser le type et la source des bibliothèques de composés chimiques qui seraient utilisées. On pourra proposer des hypothèses biologiquement fondées pour sélectionner des bibliothèques axées sur des mécanismes ou des classes cibles comme point de départ. Nous n'examinerons pas les propositions de dépistage d'une seule cible proposée, mais les approches axées sur les mécanismes qui interrogent plusieurs cibles impliquées dans un processus de reproduction clé seront prises en considération. Les candidats doivent ensuite décrire une approche permettant de déduire les cibles spécifiques des composés identifiés lors de dépistages cellulaires et démontrer la concordance entre l'activité basée sur la cible et l'activité fonctionnelle dans des systèmes *in vitro* validés.

4. Anticorps contraceptifs

Bien que le coût et l'aspect pratique des thérapies à base d'anticorps ont toujours constitué un défi, en particulier pour une application dans un contexte marqué par de faibles ressources, les nouvelles avancées en matière de prolongation de la demi-vie des anticorps et de production rentable signifient que les anticorps pourraient représenter une option plus facile à gérer à l'avenir, en particulier s'ils sont utilisés dans une modalité contraceptive « à la demande ». En outre, cela pourrait permettre d'envisager des cibles qui, autrement, ne se prêteraient pas à l'utilisation d'inhibiteurs de petite taille et qui pourraient offrir une plus grande sécurité. Les propositions axées sur les anticorps contraceptifs doivent exposer clairement les données à l'appui de la validation de la cible antigénique proposée, les méthodes à utiliser pour l'identification des anticorps et les tests à utiliser pour déterminer la fonction des anticorps.

(Remarque : la fondation n'accepte pas les propositions fondées sur l'immunisation contraceptive en tant que modalité d'intervention, bien que de telles approches puissent être appliquées expérimentalement pour la validation de la cible.)

5. Science translationnelle / outils d'évaluation préclinique

En complément des activités de découverte de cibles et de prospects, il convient de prendre rapidement en considération les aspects en aval du développement de médicaments et de produits afin de s'assurer que les outils et les données appropriés sont en place une fois que les prospects et les produits candidats avancés sont identifiés. Nous envisagerions de financer des projets visant les points suivants :

- a. l'identification de **biomarqueurs candidats permettant d'évaluer l'efficacité** des mécanismes d'action contraceptifs non hormonaux, y compris des marqueurs biochimiques ou par imagerie, pouvant être appliqués à des modèles précliniques in vivo et, de préférence, pouvant être validés dans le cadre d'études cliniques sur des sujets humains ;
- b. l'amélioration de notre compréhension et de notre prévision de la **pharmacocinétique de l'appareil reproducteur et des tissus reproducteurs** pour aider à construire des modèles de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et permettre une sélection précoce des doses et une évaluation du risque concernant la sécurité ;
- c. des **modèles in vivo** améliorés et traçables concernant l'efficacité des contraceptifs qui surmontent les limites des modèles existants pour les rongeurs et les primates ;
- d. des méthodes innovantes pour l'évaluation précoce de la **sécurité, de la toxicité et du risque d'effets secondaires**, en mettant tout particulièrement l'accent sur le potentiel de perturbation endocrinienne et d'effets secondaires hémorragiques.

Il existe des chevauchements thématiques évidents dans les domaines d'intérêt décrits ci-dessus, et nous recevons volontiers des propositions portant sur de multiples domaines d'intérêt, pour autant que leur application se révèle performante dans tous les domaines de travail connexes proposés.

Attribution

Cet appel à propositions de la campagne « *Grand Challenge* » (grand défi) vise à financer des bourses individuelles à hauteur de 2 millions de dollars US et pour une durée maximale de 3 ans, en fonction de la portée du projet proposé. Le budget proposé doit refléter de manière réaliste le travail technique et les résultats attendus du projet sur une période de 3 ans. Dans certains cas, un budget plus modeste peut être justifié pour établir une première phase de validation de principe du concept. Les budgets et la portée peuvent être négociés avec les postulants dans le cadre du processus d'évaluation afin de garantir que la fondation sera en mesure de financer une série de projets solides et équilibrés avec le budget disponible (voir le Processus d'évaluation détaillé dans le Règlement et lignes directrices).

Les bénéficiaires de bourses pourront éventuellement solliciter un financement supplémentaire à la fin de la période de financement, en fonction de la réussite technique, de la concordance avec les dossiers et de l'alignement stratégique continu sur les priorités de la fondation. Nous nous réservons le droit de déterminer l'admissibilité à un financement ultérieur suite à cette demande sur la base de ces critères.