

Lentiviral Vector (LV) BATCH		2009/D2	2011/D13-15	2012/DG
Particles/ml	µg p24/ml	5.4	6.3	13.7
Titer	TU/ml	7.0x10 ⁷	2.7x10 ⁸	8.5x10 ⁷
Infectivity	TU/ng p24	1.3x10 ⁴	4.4x10 ⁴	6.2x10 ³
Transgene Activity		Positive	Positive	Positive
Total DNA	µg/ml	2.6	1.4	0.4
Producer cell protein	ng/ml	82	221	210
Endotoxin	EU/ml	0.3	<0.8	<0.5
Sterility		Negative	Negative	Negative
RCL		Negative	Negative	NA
Dose Volume	Total ml	160	164	230
Dose Particles	Total µg p24	864	1030	3151
Dose TU	Total TU	1.1x10¹⁰	4.5x10¹⁰	2.0x10¹⁰
Dose Endotoxin	Total EU	48	<137	<115
Transgene		wildtype (wt) cFIX	co-cFIX	co-cFIXR338L
Dog		M57	O21	O59

Table S1: Large-scale lentiviral vector batches. The table shows the results of selected quality control assays performed on the large-scale purified LV batches. EU: endotoxin units. NA: not available. TU: transducing units.

Dog	Day	PLT	WBC	HCT	HGB	CPK	ALK PHOS	ALT	AST	Tot Bili	Amyl	Urea N	Creat	BUN/ Creat	Total Protein	Alb	Glu	Chol	Ca+	P	Na+	K+	Cl-	Alb/Glob	Glob	Lip	Triglyc	GGTP	Mg+	
M57	post LV	200-500 10 ³ /mm ³	6.0-17.0 10 ³ /mm ³	37-55%	12.0-18.0 g/dL	59-895 U/L	5-131 U/L	12-118 U/L	15-66 U/L	.1-3 mg/dL	290-1125 U/L	6.0-31 mg/dL	.5-1.6 mg/dL	4.0-27	5.0-7.4 g/L	2.7-4.4 g/dL	70-136 mg/dL	92-324 mg/dL	8.9-11.4 mg/dL	2.5-6.0 mg/dL	139-154 mEq/L	3.6-5.5 mEq/L	102-120 mEq/L	.8-2.0	1.6-3.6 g/dL	77-695 U/L	29-291 mg/dL	1.0-12 U/L	1.5-2.5 mEq/L	
	Baseline	203	10,7	41,9	13,4	114	75	43	18	0,1	1410 H	11	0,5	22	6	3,5	121	217	10	6	146	4,3	111	1,4	2,5	807 H	36	<5	1,5	
	1	160 L	4.8 L	41,7	13,5	241	81	261 H	204 H	0,3	748	13	0,5	26	5,2	3,1	96	172	9,6	5,8	152	3,8	115	1,5	2,1	188	32	<5	1,3 L	
	2	112 L	12	31,7 L	10,7 L	789	47	251 H	52	0,1	444	8	0,4 L	20	5	2,8	87	156	7,3 L	3,8	178 H	3,1 L	98 L	1,3	2,2	150	31	<5	1,2 L	
	3	144 L	15,6	37,3	12,2	192	77	206 H	20	0,1	658	10	0,4 L	25	6,3	3,5	116	226	10,3	6,8 H	144	4	110	1,3	2,8	161	48	<5	1,5	
	4	182 L	9,8	39,3	12,8	141	70	152 H	18	0,1	850	9	0,5	18	6,2	3,5	125	225	10,2	5,7	147	4,2	112	1,3	2,7	259	44	<5	1,4 L	
	7	306	15,6	41	13,4	143	68	78	20	0,1	810	10	0,5	20	6,2	3,6	98	198	10,3	6,9 H	147	4,7	111	1,4	2,6	253	52	5	1,6	
	8					226	69	59	22	0,1	598	15	0,8	19	5,7	3,3	113	178	10,5	6,5	143	4,9	110	1,4	2,4	130	130	<5	1,6	
	9					98	57	45	18	0,1	731	17	1,1	15	5,1	3	98	160	9,9	7,5 H	146	5,5	111	1,4	2,1	106	44	<5	1,6	
	10					95	57	44	26	0,1	806	18	0,9	20	5,3	3,2	113	174	9,9	6,1 H	148	4,9	111	1,5	2,1	133	81	<5	1,5	
	11					100	62	64	27	0,1	725	15	0,7	21	5,8	3,4	103	193	10,4	7,0 H	147	4,5	111	1,4	2,4	100	38	5	1,6	
*	14	121 L	22,5 H	22,4 L	7,2 L	88	41	26	17	0,2	407	37 H	0,6	62 H	4,5 L	2,7	157 H	135	8,8 L	6,2 H	138 L	4,2	101 L	1,5	1,8	74 L	67	<5	1,7	
	15	75 L		13,2	43,2	14,1																								
*	16	134 L		15,4	52,4	17,1																								
	24	239	13,8	53	17,1	140	82	32	23	0,2	930	15	0,8	19	5,7	3,4	105	178	10,4	6,3 H	143	5	110	1,5	2,3	226	42	<5	1,5	
	29	133 L	8,5	47,8	15,7	158	61	33	22	0,2	678	12	0,6	20	5,9	3,2	104	161	10,4	5,9	143	4,8	112	1,2	2,7	146	40	<5	1,3 L	
	39	179	12,6	48	14,9																									
	50	230	11,2	50,9	16																									
	58	263	10,8	49,5	15,9																									
	63	179 L	10,9	48,5	15,3																									
	72	286	7	58,4 H	17,8																									
	87	239	11,8	54,5	16,4	80	43	77	17	0,1	936	19	0,9	21	5,9	3,4	108	156	10,3	6,3 H	150	4,8	114	1,4	2,5	347	34	<5	1,7	
	119	282	12,1	47,2	15,3																									
	150	228	12,7	47,8	15,4																									
	181	239	9,4	52,1	16,9	120	44	57	23	0,1	627	13	0,6	22	5,7	3,3	104	124	10	4,9	142	4,7	106	1,4	2,4	182	29	<5	1,5	
	199	181 L	10,9	51,7	16,3																									
	237	237	9,9	52,1	17,1																									
	273	245	10,7	51,1	16,5	173	36	62	25	0,1	808	14	0,7	20	5,8	3,6	104	127	10,1	4,5	145	4,6	111	1,6	2,2	193	30	<5	1,6	
	307	234	10,6	49,5	15,9																									
	352	204	7,8	54,6	17,4																									
	437	277	11,9	51,2	16,4	143	21	90	33	0,1	544	19	0,8	24	5,9	3,7	78	117	9,7	4,5	148	4,7	116	1,7	2,2	137	40	<5		
	532	171 L	10,1	56,9 H	18,3 H	157	25	84	23	0,1	692	11	0,8	14	6,1	3,7	103	126	10	3,9	146	4,6	113	1,5	2,4	175	30	<5	1,6	
	612	269	10,7	55	18,5 H	82	30	135 H	55	0,1	670	29	0,9	32 H	6,4	3,8	71	130	10,2	3,8	150	5	114	1,5	2,6	201	131	5	1,8	
	709	171 L	10,1	55,6 H	17,5	160	24	90	24	0,1	642	16	0,8	20	5,8	3,3	78	128	9,6	3,5	146	4,8	111	1,3	2,5	140	28	5	1,7	
	840	179 L	9,7	56,4 H	17,4	115	22	90	22	0,1	681	15	0,9	17	6,6	3,7	107	134	10,1	4,1	146	4,3	113	1,3	2,9	203	32	<5	1,8	
	927	187 L	11,4	55,1 H	18,2 H	119	25	149 H	26	0,1	707	15	0,7	21	6,3	3,8	76	131	9,7	4,3	148	4,7	112	1,5	2,5	108	39	6	1,8	
	1024	165 L	9	54,3	18,8 H	139	24	123 H	32	0,1	617	17	0,7	24	6,2	3,7	94	147	10,2	4,3	146	4,5	112	1,5	2,5	140	48	6	1,7	
	1116	136 L	9,4	53,7	18,4 H	214	20	126 H	29	0,1	676	13	0,8	16	6,3	3,8	85	141	10	3,8	141	4,4	106	1,5	2,5	198	34	5	1,7	
	1206	291	12,8	51,6	15,6	148	54	96	29	0,1	804	14	0,6	23	6,6	3,6	85	112	9,9	4,1	148	5,1	112	1,2	3	90	40	5	1,8	
	1289	152 L	10,4	56,9 H	17,8	146	21	75	26	0,1	672	16	0,8	20	6,3	3,5	86	123	10	3,5	147	4,6	115	1,3	2,8	154	37	5	1,7	
	1375	197 L	11,3	52	16,5	163	25	84	24	0,1	1080	15	0,7	21	6,3	3,6	75	122	9,9	3,5	147	4,5	112	1,3	2,7	344	28 L	<5	1,7	
	1486	187 L	9,8	55,8 H	17,2	171	27	114	25	0,1	1352 H	12	0,7	17	6,5	3,7	72	175	9,7	3,6	148	4,7	113	1,3	2,8	606	54	<5	1,6	
	1562	146 L	9,8	54,1	18,1 H																									
	1647	162 L	9,9	53,9	16,7	158	33	97	24	0,1	801	11	0,7	16	6,8	3,6	83	156	9,9	4,1	147	4,6	113	1,1	3,2	178	32	5	1,7	
	1754	197 L	10,1	51,6	16,4	147	37	87	28	0,1	628	13	0,7	19	6,1	3,3	93	166	9,9	3,8	153	4,8	118	1,2	2,8	124	40	5	1,5	

* abdominal bleeding

Table S2: Blood cell counts and blood chemistry in M57. The table shows the results of blood cell counts and blood chemistry parameters in M57 blood samples analyzed before (baseline) or at the indicated day after lentiviral vector administration (post LV). The reference normal range is indicated. Values lower than normal are shown in blue and followed by “L”; values higher than normal are shown in red and followed by “H”. PLT: platelets. WBC: white blood cells. HCT: hematocrit. HGB: hemoglobin. CPK: creatine phosphokinase. ALK PHOS: alkaline phosphatase. ALT: alanine aminotransferase. AST: aspartate aminotransferase. Tot Bili: total bilirubin. Amyl: amylase. Creat: creatinin. BUN: blood urea nitrogen. Alb: albumin. Glu: glucose. Chol: cholesterol. Glob: globulin. Lip: lipoproteins. Triglyc: triglycerides. GGTP: gamma-glutamyl transpeptidase.

Dog	Day	PLT	WBC	HCT	HGB	CPK	ALK PHOS	ALT	AST	Tot Billi	Amyl	Urea N	Creat	BUN/ Creat	Total Protein	Alb	Gluc	Chol	Ca+	P	Na+	K+	Cl-	Alb/ Glob	Glob	Lip	Triglyc	GGTP	Mg+
O21	post-LV	200-500 10 ³ /mm ³	6.0-17.0 10 ³ /mm ³	37-55%	12.0-18.0 g/dL	59-895 U/L	5-131 U/L	12-118 U/L	15-66 U/L	.1-3 mg/dL	290-1125 U/L	6.0-25 mg/dL	.5-1.6 mg/dL	4.0-27	5.0-7.4 g/L	2.7-4.4 g/dL	70-136 mg/dL	92-324 mg/dL	8.9-11.4 mg/dL	2.5-6.0 mg/dL	139-154 mEq/L	3.6-5.5 mEq/L	102-120 mEq/L	.8-2.0	1.6-3.6 g/dL	77-695 U/L	29-291 mg/dL	1.0-12 U/L	1.5-2.5 mEq/L
Baseline	264	10	49	16,2	118	54	48	21	0,3	624	12	0,3 L	40 H	6,9	4,5 H	315 H	276	10,2	4,2	162 H	4,8	120	1,9	2,4	300	261	6	1,5	
1	177 L	7,1	36,8 L	12,4	1427 H	22	72	85 H	0,2	740	13	0,4 L	33 H	4,3 L	2,6 L	85	95	8,3 L	4,8	148	4	118	1,5	1,7	121	26 L	< 5	1,5	
2	137 L	15,2	26,3 L	8,9 L	2811	51	128 H	122 H	0,1	423	11	0,3 L	37 H	4,7 L	2,8	82	101	8,6 L	3,5	146	4	121 H	1,5	1,9	93	25 L	< 5	1,4 L	
3	142 L	18,4 H	35,5 L	12	1026 H	129	161 H	55	0,2	486	11	0,5	22	6,5	3,5	100	176	9,3	5,1	142	4	109	1,2	3	99	67	5	1,6	
4	207	13,6	38	13	400	136 H	147 H	31	0,2	502	10	0,5	20	6,6	3,5	114	167	9,8	5,1	145	4,1	111	1,1	3,1	90	46	5	1,5	
5	289	14,7	38,2	13,1	1889	105	131 H	32	0,1	565	13	0,6	22	6,5	3,4	91	146	9,5	5,5	145	4,6	111	1,1	3,1	78	59	5	1,5	
6	330	15,2	35,7 L	12,1	165	92	109	26	0,1	1042	14	0,5	28 H	6	3,2	96	127	9,6	5,8	148	4,6	114	1,1	2,8	219	52	5	1,5	
7	397	13	40,7	13,6	421	78	98	30	0,2	723	8	0,5	16	6,7	3,5	91	133	9,8	4,9	146	4,7	113	1,1	3,2	74 L	36	5	1,6	
8	384	11	42,2	13,8	238	71	86	24	0,1	799	11	0,6	18	6,5	3,5	93	121	9,9	5,4	145	4,9	111	1,2	3	86	37	7	1,9	
24	340	11,7	46,3	15,7	91	28	69	21	0,1	1087	12	0,7	17	6,6	3,7	93	134	10,3	4	150	4,6	114	1,3	2,9	269	30	< 5	1,5	
31	283	10,2	50,1	16,7	122	25	75	24	0,1	682	20	0,7	29 H	6,9	3,8	97	129	10	4,9	147	4,8	113	1,2	3,1	174	65	< 5	1,6	
38	285	10,1	51,6	18,1 H	131	24	116	50	0,1	772	18	0,7	26	6,8	3,7	107	116	9,7	4,7	145	4,4	117	1,2	3,1	164	65	5	1,6	
43	334	13,1	51,2	18																									
51	256	8,7	47,6	16,8																									
58	231	7,8	47,5	17,2																									
65	256	9,3	50,1	18,1 H																									
72	230	8,9	53	19,6 H																									
79	247	8,7	51,4	18,2 H																									
86	220	8,2	53,4	19,1 H																									
115	208	8,1	49,8	17,4																									
156	204	7,1	53,8	18,9 H																									
189	218	7,5	51,3	18,9 H	74	21	84	19	0,1	823	14	0,8	18	6,4	3,7	99	132	10,3	3,3	147	4,3	111	1,4	2,7	330	30	5	1,7	
240	290	7,4	54,9	18																									
275	236	8,4	58,2 H	17,8	87	30	83	18	0,1	1077	12	0,7	17	6,3	3,5	99	151	10,4	4	147	4,6	111	1,3	2,8	459	36	< 5	1,7	
310	234	9,4	58,5 H	18,2 H	91	30	87	17	0,1	818	14	0,8	18	6,8	3,8	115	156	10,6	4,4	149	4,7	108	1,3	3	300	34	< 5	1,8	
365	278	9,3	56,8 H	17,6	143	33	84	20	0,1	664	13	0,7	19	6,6	3,8	97	158	10,1	4,4	148	4,6	111	1,4	2,8	202	47	< 5	1,7	
451	341	8,2	53,1	16,8	143	16	93	26	0,1	882	16	0,7	23	7,2	4	91	111	10,3	3,7	148	4,6	115	1,3	3,2	274	28 L	5	1,7	
549	319	7,5	58,5 H	17,6	231	14	88	27	0,2	428	10	0,7	14	6,7	3,8	99	112	9,6	3,9	149	4,6	114	1,3	2,9	79	38	5	1,7	
451	341	8,2	53,1	16,8	143	16	93	26	0,1	882	16	0,7	23	7,2	4	91	111	10,3	3,7	148	4,6	115	1,3	3,2	274	28 L	5	1,7	
549	319	7,5	58,5 H	17,6	231	14	88	27	0,2	428	10	0,7	14	6,7	3,8	99	112	9,6	3,9	149	4,6	114	1,3	2,9	79	38	5	1,7	
639	259	12,1	51,2	17,4	169	24	73	24	0,2	749	13	0,7	19	6,8	3,8	81	114	9,7	3,2	148	4,3	114	1,3	3	132	38	8	1,6	
730	283	7,5	50,5	15,5	127	23	81	27	0,1	602	14	0,6	23	6,3	3,6	93	139	9,7	3,7	143	4,5	113	1,3	2,7	128	40	4	1,5	

Table S3: Blood cell counts and blood chemistry in O21. The table shows the results of blood cell counts and blood chemistry parameters in O21 blood samples analyzed before (baseline) or at the indicated day after lentiviral vector administration (post LV). The reference normal range is indicated. Values lower than normal are shown in blue and followed by “L”; values higher than normal are shown in red and followed by “H”.

Dog	Day	PLT	WBC	HCT	HGB	CPK	ALK PHOS	ALT	AST	Tot Bili	Amyl	Urea N	Creat	BUN/ Creat	Total Protein	Alb	Glu	Chol	Ca+	P	Na+	K+	Cl-	Alb/ Glob	Glob	Lip	Triglyc	GGTP	Mg+	
O59	post-LV	200-500 10 ³ /mm ³	6.0-17.0 10 ³ /mm ³	37-55%	12.0-18.0 g/dL	59-895 U/L	5-131 U/L	12-118 U/L	15-66 U/L	.1-3 mg/dL	290-1125 U/L	6.0-25 mg/dL	.5-1.6 mg/dL	4.0-27	5.0-7.4 g/L	2.7-4.4 g/dL	70-136 mg/dL	92-324 mg/dL	8.9-11.4 mg/dL	2.5-6.0 mg/dL	139-154 mEq/L	3.6-5.5 mEq/L	102-120 mEq/L	.8-2.0	1.6-3.6 g/dL	77-695 U/L	29-291 mg/dL	1.0-12 U/L	1.5-2.5 mEq/L	
	Baseline	221	9	52,7	17,9	289	26	48	30	0,1	508	14	0,7	20	5,6	3,7	108	119	9,3	3,3	145	3,8	111	1,9	1,9	199	38	< 5	1,5	
	0.5					621	20	62	64	0,2	344	9	0,5	6,4	6,4	3,9	101	140	10,4	3,5	151	4	119	1,6	2,5	253	16 L	< 5	1,6	
	1	172 L	20.8 H	48,8	15	861	33	67	43	0,2	260 L	9	0,5	18	7.5 H	4,4	123	184	10,5	4,4	149	4	113	1,4	3,1	240	31	< 5	1,8	
	2	213	19.5 H	51,5	16,1	257	44	88	37	0,2	199 L	14	0,6	23	7,3	4,2	108	220	10,1	3,9	146	4,5	103	1,4	3,1	199	80	< 5	1,8	
	3	203	8,6	49,6	15,3																									
	4	211	9,9	49,8	15,5																									
	5	225	10,3	49,7	15,2																									
	7	259	6	50,9	15,5																									
	15	192 L	7,2	51,8	16,7	185	39	57	27	0,1	775	13	0,7	19	6,2	3,9	89	117	10,2	3,3	146	4,2	112	1,7	2,3	283	27 L	10	1.4 L	
	23	235	7,9	56.3 H	17,5																									
	30	226	10,8	55	16,8	144	18	35	25	0,1	763	12	0,5	24	6,3	3,5	92	110	9,4	3,9	145	4	108	1,3	2,8	150	28 L	< 5	1,5	
	37	267	8,2	53,9	16,9																									
	45	267	7,8	59.0 H	17,8																									
	50	266	8,1	54,6	16,6																									
	56	252	7,2	57.3 H	17,2																									
	62	242	7,6	56.7 H	17,4																									
	70	234	8	56.9 H	17,3																									
	77	238	9,4	60.0 H	18.2 H																									
	92	232	7,8	55.4 H	17,5																									
	99	229	7,1	51,6	16,2	169	21	44	27	0,1	502	14	0,6	23	6,3	3,8	104	119	10,6	3,6	151	4,1	115	1,5	2,5	173	36	< 5	1,5	
	118	230	6,4	55	17,3																									
	146	236	7,1	54,1	16,7																									
	197	239	7,6	57.0 H	18.1 H	130	15	49	25	0,1	665	14	0,7	20	6,4	3,8	103	124	10,3	3,5	147	4,3	111	1,5	2,6	273	31	< 5	1,5	
	239	247	7,8	58.8 H	18.1 H																									
	268	232	6,6	58.5 H	18.8 H	136	16	55	22	0,2	530	13	0,7	19	5,9	3,6	96	109	10	3,3	146	4,5	112	1,6	2,3	227	35	< 5	1,5	
	294	217	6,7	54	18.2 H																									
	336	230	6,3	52,1	17,1																									
	379	212	7,7	51,7	16,6	219	17	56	33	0,1	486	14	0,6	23	14	3,5	83	130	10,1	3,4	148	4	111	1,3	2,6	131	26 L	6	1,5	
	448	256	9,5	60.0 H	18.6 H	182	15	74	32	0,1	562	23	0,7	33 H	6,1	4,2	88	121	9,9	4	144	4,3	106	2.2 H	1,9	164	95	4	1,6	
	535	218	7,3	55.4 H	17,5	168	17	60	29	0,2	508	18	0,7	26	5,8	3,6	80	146	9,7	3,7	145	4,3	112	1,6	2,2	144	44	3	1,5	
	637	221	9,9	52,8	17,4	170	17	56	30	4	436	18	0,7	26	5,4	3,3	75	139	9,9	3,3	150	4,4	113	1,6	2,1	165	41	4	1,5	

Table S4: Blood cell counts and blood chemistry in O59. The table shows the results of blood cell counts and blood chemistry parameters in O59 blood samples analyzed before (baseline) or at the indicated day after lentiviral vector administration (post LV). The reference normal range is indicated. Values lower than normal are shown in blue and followed by “L”; values higher than normal are shown in red and followed by “H”.

Dog	Day post LV	Swab	p24 (pg/mL)
O21	0	Oral	ND
O21	0	Nasal	ND
O21	0	Lachrymal	ND
O21	0	Genital	ND
O21	0	Rectal	ND
O21	1	Oral	ND
O21	1	Nasal	150
O21	1	Lachrymal	ND
O21	1	Genital	ND
O21	1	Rectal	ND
O21	2	Oral	ND
O21	2	Nasal	ND
O21	2	Lachrymal	ND
O21	2	Genital	ND
O21	2	Rectal	ND
O21	3	Oral	ND
O21	3	Nasal	ND
O21	3	Lachrymal	ND
O21	3	Genital	ND
O21	3	Rectal	ND
O21	4	Oral	ND
O21	4	Nasal	ND
O21	4	Lachrymal	ND
O21	4	Genital	ND
O21	4	Rectal	ND
O21	5	Oral	ND
O21	5	Nasal	ND
O21	5	Lachrymal	ND
O21	5	Genital	ND
O21	5	Rectal	ND
O21	6	Oral	ND
O21	6	Nasal	ND
O21	6	Lachrymal	ND
O21	6	Genital	ND
O21	6	Rectal	ND
O21	7	Oral	ND
O21	7	Nasal	ND
O21	7	Lachrymal	ND
O21	7	Genital	ND
O21	7	Rectal	ND
O21	8	Oral	ND
O21	8	Nasal	ND
O21	8	Lachrymal	ND
O21	8	Genital	ND
O21	8	Rectal	ND
O59	0	Oral	ND
O59	0	Nasal	ND
O59	0	Lachrymal	ND
O59	0	Genital	ND
O59	0	Rectal	ND
O59	1	Oral	ND
O59	1	Nasal	ND
O59	1	Lachrymal	ND
O59	1	Genital	ND
O59	1	Rectal	ND
O59	2	Oral	ND
O59	2	Nasal	ND

O59	2	Lachrymal	ND
O59	2	Genital	ND
O59	2	Rectal	ND
O59	3	Oral	ND
O59	3	Nasal	ND
O59	3	Lachrymal	ND
O59	3	Genital	ND
O59	3	Rectal	ND
O59	4	Oral	ND
O59	4	Nasal	ND
O59	4	Lachrymal	ND
O59	4	Genital	ND
O59	4	Rectal	ND
O59	5	Oral	ND
O59	5	Nasal	ND
O59	5	Lachrymal	ND
O59	5	Genital	ND
O59	5	Rectal	ND
O59	6	Oral	ND
O59	6	Nasal	ND
O59	6	Lachrymal	ND
O59	6	Genital	ND
O59	6	Rectal	ND
O59	7	Oral	ND
O59	7	Nasal	ND
O59	7	Lachrymal	ND
O59	7	Genital	ND
O59	7	Rectal	ND
O59	8	Oral	ND
O59	8	Nasal	ND
O59	8	Lachrymal	ND
O59	8	Genital	ND
O59	8	Rectal	ND

Table S5. Lentiviral vector particles in swabs from O21 and O59 dogs. The table shows the results of HIV Gag p24 ELISA, performed to detect the presence of lentiviral vector particles in oral, nasal, lachrymal, genital or rectal swabs, as indicated, taken from O21 or O59 dogs at the indicate day after lentiviral vector administration (post LV). ND: not detectable. Please note that the limit of detection for this assay is 3 pg/mL. Samples were assayed at a 1:5 and 1:50 dilution.

Animal	Spontaneous bleedings	Months of observation	Frequency
M57 – treated	7	61	0.115
O21 – treated	2	30	0.067
O59 – treated	0	21	0
<i>Treated</i>	<i>9</i>	<i>112</i>	<i>0.08</i>
V63 – untreated	12	24	0.5
X02 – untreated	29	24	1.208
X06 – untreated	11	24	0.458
Y21 – untreated	22	16.6	1.325
E19 – untreated	9	24	0.375
Z100 – untreated	6	15.2	0.395
Z58 – untreated	8	15.2	0.526
Y24 – untreated	7	24	0.292
Z91 – untreated	3	24	0.125
E30 – untreated	6	24	0.25
<i>Untreated</i>	<i>113</i>	<i>215</i>	<i>0.526</i>
2-sample test for equality of proportions			$P < 0.0001$

Table S6. Bleeding frequency in treated and untreated dogs with hemophilia B. The table shows the occurred spontaneous bleedings, months of observation and the resulting bleeding frequency calculated for the 3 treated and 10 untreated (individually and together) hemophilia B dogs from the same colony. Data on untreated dogs from (46).

Dog	R (min)	K (min)	Angle (deg)	MA (mm)
Hemophilia B	>60	-	-	-
M57	17.4	4.2	44.5	58.5
O21	12.7	4.1	36.9	52.3
O59	11.7	3.5	45.6	52.2
Normal range	3.3 – 10.2	1 – 4.4	41.1 – 77.7	49.9 – 72.5

Table S7: Thromboelastography in treated dogs with hemophilia B. The table shows the results of thromboelastography performed on plasma from treated dogs (at least 2 months after gene therapy) and from 5 dogs with hemophilia B or 21 normal dogs for comparison. R: reaction time (minutes) to the first evidence of clot. K: time (minutes) to reach 20 mm of clot amplitude. Angle: tangent to the curve made as 20 mm of clot amplitude are reached (degrees). MA: maximal amplitude of the clot (millimeters).

Sample	aPTT mixing assay (seconds)
M57 baseline	17.7
M57 day 50 post LV	18.0
Positive control	24.2
Negative control	17.7
M57 day 1486 post LV	< 20
O21 day 549 post LV	< 20
O59 day 268 post LV	< 20
Positive control	22.3
Negative control	< 20

Table S8: Inhibitor screen in treated dogs with hemophilia B. The table shows the results of inhibitor screen in treated dogs with hemophilia B at baseline or at the indicated day after lentiviral vector administration (post LV). Plasma samples from treated dogs were screened for anti-factor IX neutralizing antibodies using an activated partial thromboplastin time (aPTT) mixing assay (13). Control plasmas with known Bethesda Units titer of 2.6 (positive control) and with no inhibitors (negative control) were assayed concurrently for comparison.

Table S9: Mice with hemophilia B transduced with SIN.ET as adults.

Experimental details are shown for each mouse. Experimental group: “early” if euthanized <3 months or “late” if euthanized between 6-12 months after lentiviral vector administration. VCN: vector copy number.

Table S10: Integration sites retrieved from mice with hemophilia B transduced with SIN.ET as adults.

A) Integration sites retrieved from the “early” experimental group. B) Integration sites retrieved from the “late” experimental group. “Refseq gene” is the Refseq symbol of the closest gene to the integration site.

Table S11. CIS identified in the dataset of integration sites retrieved from mice with hemophilia B transduced as adults.

A) CIS from the “early” experimental group; B) CIS from the “late” experimental group. C) Summary of the non-redundant CIS genes targeted in each of the 2 experimental groups (as used to draw Venn diagrams). The “Targeted gene” is the Refseq symbol of the gene that was most frequently associated to the integration site within each CIS. “CIS span” is the distance between the most telomeric and the most centromeric integration site that constitute the CIS, expressed in kb. “CIS power” is the number of different integration sites within each CIS. The table shows all the significant CIS after Grubb’s test. The p-value of the genome-wide Grubb’s test is shown in the last column; the significant CIS are outlined in pink background.

Table S12. List of *Cdkn2a*^{-/-}*Ifnar1*^{-/-} and wildtype mice transduced with SIN.ET or ET.LTR as neonates.

Experimental details are shown for each mouse. Multiple tumors collected from the same mouse are shown in different columns with the relative vector copy number (VCN). NA: not analyzed. NS: not sampled. TU: transducing units.

Table S13: Integration sites retrieved from tumor-prone mice transduced as neonates.

A) Integration sites retrieved from HCCs induced by ET.LTR in *Cdkn2a*^{-/-}*Ifnar1*^{-/-} mice. B) Integration sites retrieved from non-tumoral liver of *Cdkn2a*^{-/-}*Ifnar1*^{-/-} mice transduced with ET.LTR. C) Integration sites retrieved from liver of *Cdkn2a*^{-/-}*Ifnar1*^{-/-} mice transduced with SIN.ET. D) Integration sites retrieved from HCCs induced by ET.LTR in wildtype mice. E) Integration sites retrieved from non-tumoral

liver of wildtype mice transduced with ET.LTR. F) Integration sites retrieved from liver of wildtype mice transduced with SIN.ET. “Refseq gene” is the Refseq symbol of the closest gene to the integration site. G) Summary of samples from which integration sites retrieval was performed. The correspondence with the sample indicated in A-F in this table and the mouse ID (see Table S12) is indicated.

Table S14: CIS identified in the dataset of integration sites retrieved from tumor-prone mice transduced as neonates. A) CIS identified in each of the 6 different integration datasets (see Table S13). The “Targeted gene” is the Refseq symbol of the gene that was most frequently associated to the integration site within each specific CIS. “CIS span” is the distance between the most telomeric and the most centromeric integration site that constitute the CIS, expressed in base pairs. “CIS power” is the number of different integration sites within each CIS. “Tot CIS reads” is the sum of the sequence counts of all the different integration sites within a CIS. “% reads” is the ratio between the “Tot CIS reads” of each CIS and the total number of reads obtained in that integration dataset, expressed as % (the 6 integration datasets are showed in Table S13). The p-value of the genome-wide Grubb’s test is shown in the last column; the significant CIS are outlined in pink background. B) Summary of the non-redundant CIS genes targeted by each lentiviral vector (as used to draw Venn diagrams).